

ISSN 1993-7512

Том 28

\*

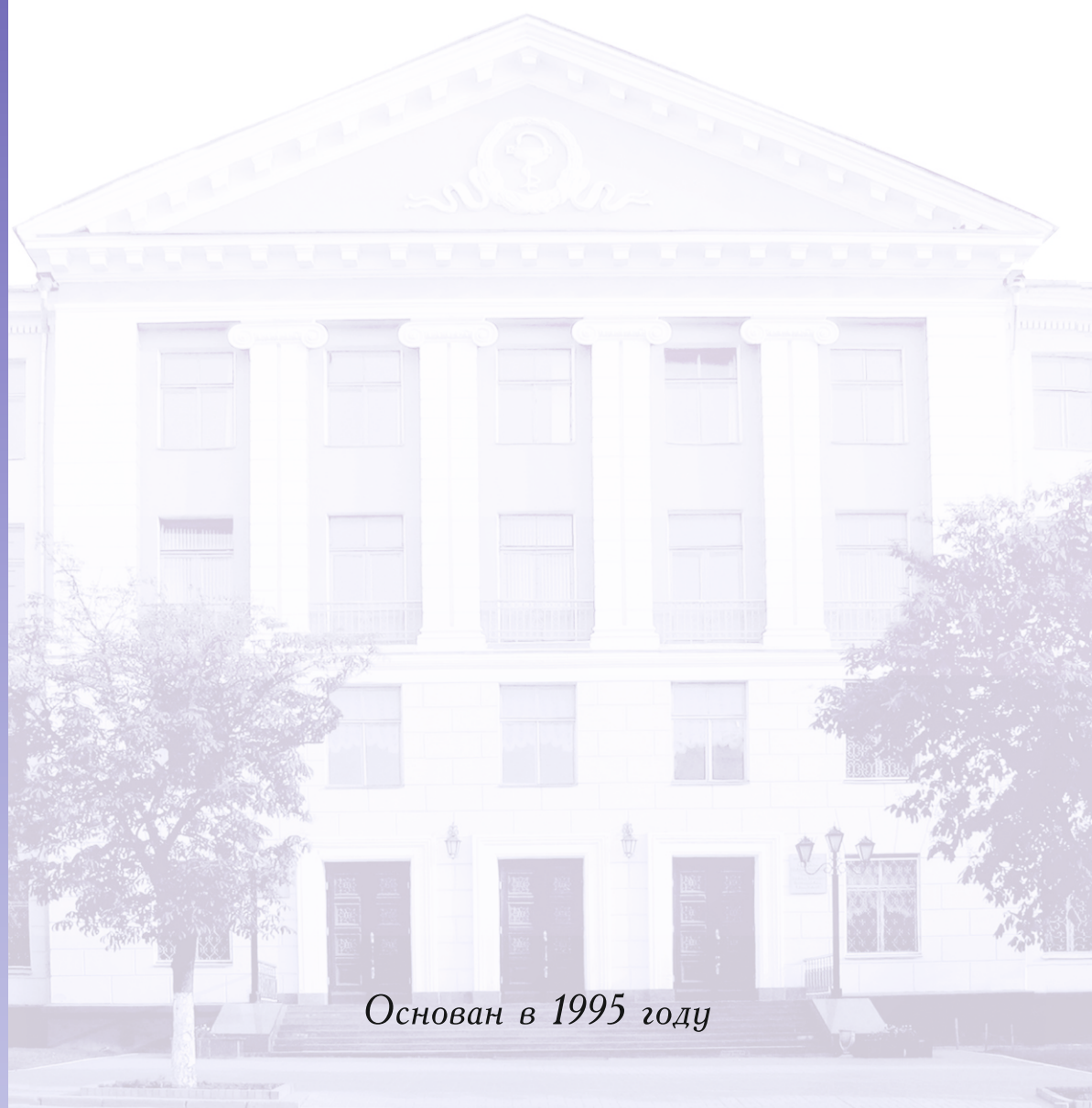
№4

\*

2020

# НОВОСТИ ХИРУРГИИ

*Рецензируемый научно-практический журнал*



*Основан в 1995 году*



# АКТОВЕГИН®

## ЭНЕРГИЯ ЖИЗНИ

Мощный универсальный антигипоксанта<sup>1</sup>

Для лечения метаболических и сосудистых нарушений головного мозга (в том числе деменция)<sup>2</sup>

Для лечения периферических (артериальных и венозных) сосудистых нарушений и их последствий (артериальная ангиопатия, венозные язвы нижних конечностей), в том числе диабетической полинейропатии<sup>2</sup>



### Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного средства АКТОВЕГИН® / ACTOVEGIN®

**Состав:** 1 ампула (2 мл) содержит в качестве активного вещества актовегина концентрат (в пересчете на сухой депротеинизированный гемодериват крови телят) – 80 мг, содержащий натрия хлорид - 53,6 мг; **вспомогательное вещество:** вода для инъекций – 2 мл. 1 ампула (5 мл) содержит в качестве активного вещества актовегина концентрат (в пересчете на сухой депротеинизированный гемодериват крови телят) – 200 мг, содержащий натрия хлорид - 134,0 мг; **вспомогательное вещество:** вода для инъекций – до 5 мл. 1 ампула (10 мл) содержит в качестве активного вещества актовегина концентрат (в пересчете на сухой депротеинизированный гемодериват крови телят) – 400 мг, содержащий натрия хлорид - 268,0 мг; **вспомогательное вещество:** вода для инъекций – до 10 мл. **Лекарственная форма** Раствор для инъекций 40 мг/мл – 2 мл, 5 мл, 10 мл. **Фармакотерапевтическая группа:** Прочие гематологические средства. **Код АТХ:** В06АВ. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА** **Фармакодинамика** Депротеинизированный гемодериват крови телят вызывает увеличение энергетического метаболизма клеток, не являющееся органоспецифическим. Эта активность подтверждается результатами измерений увеличенного накопления и повышенной утилизации глюкозы и кислорода. Суммарный эффект этих процессов приводит к повышению метаболизма АТФ и, соответственно, к увеличению энергетического обеспечения клетки. При дефицитных состояниях с нарушением нормального функционирования энергетического метаболизма (гипоксия, субстратный дефицит) и при состояниях с увеличенными энергетическими потребностями (репарация, регенерация) АКТОВЕГИН® активизирует энергетические процессы функционального метаболизма и метаболизма сохранения. В качестве вторичного эффекта наблюдается увеличение кровоснабжения. **Фармакокинетика** С помощью химико-аналитических методов невозможно изучать фармакокинетические показатели препарата АКТОВЕГИН®, такие как абсорбция, распределение и выведение, поскольку его активные ингредиенты являются физиологическими компонентами, которые в нормальных условиях присутствуют в организме. Изучение различных параметров в экспериментах на животных и в клинических исследованиях показало, что эффект препарата АКТОВЕГИН® начинает проявляться самое позднее через 30 минут после применения. Максимальный эффект после парентерального введения или перорального приема достигается через 3 часа (2 – 6 часов). **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в том числе деменция); периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, венозные язвы нижних конечностей), в том числе диабетическая полинейропатия. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ** Наличие аллергии на АКТОВЕГИН® или аналогичные препараты или на вспомогательные вещества. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** В приведенной ниже информации нежелательные эффекты оцениваются согласно следующей классификации частоты их возникновения: Очень частые  $\geq 1/10$ , Частые от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ , Нечастые от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ , Редкие от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ , Очень редкие  $< 1/10000$ , Частота не установлена (частоту невозможно определить на основании доступных данных). **Нарушения со стороны иммунной системы** Редкие: аллергические реакции (лекарственная лихорадка, симптомы шокового состояния). **Нарушения со стороны кожных и подкожных тканей** Редкие: Крапивница, прилив крови к лицу. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА** По рецепту врача. **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ** Takeda Австрия ГмбХ, Австрия ул. Сент-Петер-Штрассе, 25, 4020, Линц. Takeda Austria GmbH, Austria St.Peter Strasse 25, 4020, Linz.

1. Buchmayer F, Pleiner J, Emlinger M.W. et al. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades. Wiener Medizinische Wochenschrift, 2011, v. 161(3–4), p. 80–88.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Актовегин®: [http://www.rceth.by/NDfiles/instr/10392\\_15\\_16\\_i.pdf](http://www.rceth.by/NDfiles/instr/10392_15_16_i.pdf)

Информация для специалистов здравоохранения. Реклама.

Регистрационное удостоверение Министерства здравоохранения Республики Беларусь 10392/15/16 от 01.09.2015 действительно до 01.09.2020

Представительство ООО «Takeda Osteuropa Holding GmbH» (Австрия) в Республике Беларусь  
220020 г. Минск, пр. Победителей, 84, офис 27 Тел. +375 17 240-41 -20 Факс +375 17 240-41 -30

BY/AVG/0220/0012



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

# НОВОСТИ ХИРУРГИИ

Рецензируемый научно-практический медицинский журнал

**Novosti Khirurgii**

**Том 28,  
4/2020**

*Издается с 1995 года*



Редакция научно-практического журнала «Новости хирургии»  
210023, Республика Беларусь, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27.  
Тел.: +375 (0212) 60-14-04; 60-14-31. E-mail: surgeryby@gmail.com

---

## Главный редактор А.Н. Косинец

### Редакционная коллегия

Аверин В.И. (Беларусь), Алексеев С.А. (Беларусь), Алиев М.Я. (Азербайджан), Богачев В.Ю. (Россия), Богдан В.Г. (Беларусь), Болдижар П.А. (Украина), Гаин Ю.М. (Беларусь), Дейкало В.П. (Беларусь), Золотухин И.А. (Россия), Егоров В.И. (Россия), Илюкевич Г.В. (Беларусь), Каторкин С.Е. (Россия), Косинец В.А. (Беларусь), Лызиков А.А. (Беларусь), Марочков А.В. (Беларусь), Петухов В.И. (Беларусь), Сапелкин С.В. (Россия), Сучков И.А. (Россия), Сушков С.А. (зам. главного редактора) (Беларусь), Таллер В.А. (зам. главного редактора) (Беларусь), Тарабан И.А. (Украина), Угляница К.Н. (Беларусь), Фомин А.В. (Беларусь), Чернуха Л.М. (Украина), Хрыщанович В.Я. (Беларусь), Шайдаков Е.В. (Россия), Щастный А.Т. (зам. главного редактора) (Беларусь), Юсиф-заде К.Р. (Азербайджан), Kalmykov E. (Германия), Matevossian E. (Германия), Chevchik O. (Австрия), Rimdeika R. (Литва), Hüser N. (Германия)

### Редакционный совет

Аничкин В.В. (Беларусь), Батвинков Н.И. (Беларусь), Бойко В.В. (Украина), Винник Ю.С. (Россия), Вишневский В.А. (Россия), Воробей А.В. (Беларусь), Гарелик П.В. (Беларусь), Гостищев В.К. (Россия), Завада Н.В. (Беларусь), Зубарев П.Н. (Россия), Калинин Р.Е. (Россия), Кириенко А.И. (Россия), Канус И.И. (Беларусь), Кондратенко Г.Г. (Беларусь), Котельников Г.П. (Россия), Луд Н.Г. (Беларусь), Лызиков А.Н. (Беларусь), Назыров Ф.Г. (Узбекистан), Островский Ю.П. (Беларусь), Пикиреня И.И. (Беларусь), Плешков В.Г. (Россия), Русин В.И. (Украина), Рычагов Г.П. (Беларусь), Сачек М.Г. (Беларусь), Стручков Ю.В. (Россия), Третьяк С.И. (Беларусь), Фокин А.А. (Россия), Хвисьок Н.И. (Украина), Черноусов А.Ф. (Россия), Чудаков О.П. (Беларусь), Шиленок В.Н. (Беларусь), Янушко В.А. (Беларусь), Veger H.G. (Германия), Doll D. (Германия), Ersoy E. (Турция), Wróblewski T.M. (Польша)

**Ответственный секретарь:** Небылицин Ю.С.

### Редакционно-издательская группа

Буйнова Т.В., Васильева Т.Ю., Киреенко В.А., Коробов Г.Д., Крицкая Т.Ю., Ксениди И.Д., Ржеуская М.Г., Родкина Л.М., Сушко О.А.

**Журнал представлен в международных базах данных и информационно-справочных изданиях: SCOPUS, EBSCO, Ulrich's Periodicals Directory, CrossRef, Index Copernicus International, Google scholar, РИНЦ (Российский индекс научного цитирования).**

*Включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской отрасли науки.*

*Статьи, опубликованные в журнале «Новости хирургии», приравниваются к публикациям в изданиях, входящих в «Перечень рецензируемых научных изданий Министерства образования и науки Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и соискание ученой степени доктора наук» (Заключение Президиума Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации № 15/348 от 29 мая 2015 года).*

**Журнал выходит с периодичностью один раз в два месяца.**

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь, свидетельство № 331 от 20.04.2009.

**ISSN 1993-7512**

**Научные публикации****Экспериментальная хирургия**

*И.В. Майбородин, А.А. Шевела, С.В. Марчуков, В.В. Морозов, В.А. Матвеева, В.И. Майбородина, А.М. Новиков, А.И. Шевела*  
Регенерация костного дефекта в условиях экспериментального применения экстрацеллюлярных микровезикул мультипотентных стромальных клеток

**Общая и частная хирургия**

*Ю.В. Белов, К.Н. Рыбаков, И.А. Губарев, А.З. Салех, И.А. Винокуров*  
Ближайшие результаты лечения пациентов с пороком аортального клапана в сочетании с постстенотическим расширением восходящей аорты менее 5 см

*А.Р. Прудников, А.Н. Щупакова, Г.Д. Коробов*  
Прогнозирование развития повторных сердечно-сосудистых событий в течение года после стентирования коронарных артерий у пациентов с инфарктом миокарда

*Е.В. Мушенко, Ю.В. Авдосьев, А.М. Тищенко, Р.М. Смачило, Ю.В. Иванова*  
Хирургическое лечение висцеральных псевдоаневризм

**Травматология и ортопедия**

*В.Г. Барсуков, В.П. Дейкало, А.Е. Горбачев, Г.А. Кошман*  
Биомеханический анализ вертельной вальгизирующей остеотомии бедренной кости при трансцервикальных переломах

**Детская хирургия**

*М.А. Аксельров, С.М. Пантелеев, А.В. Столяр, А.В. Маргарян, Л.В. Вихарева*  
Клиническая анатомия, типы косых врожденных паховых грыж и особенности их лапароскопической герниорафии

**Анестезиология-реаниматология**

*В.Г. Печерский, Л.В. Музыка*  
Сравнение эффективности применения бупивакаина и левобупивакаина для спинальной анестезии при операциях на нижних конечностях

**Обзоры**

*Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Э.А. Климентова, А.А. Егоров*  
К вопросу о роли апоптоза в развитии атеросклероза и рестеноза зоны реконструкции

**Scientific Publications****Experimental Surgery**

**359** *I.V. Maiborodin, A.A. Shevela, S.V. Marchukov, V.V. Morozov, V.A. Matveeva, V.I. Maiborodina, A.M. Novikov, A.I. Shevela*  
Regeneration of the Bone Defect at Experimental Application of Extracellular Microvesicles from Multipotent Stromal Cells

**General & Special Surgery**

**370** *Yu.V. Belov, K.N. Rybakov, I.A. Gubarev, A.Z. Salekh, I.A. Vinokurov*  
Immediate Treatment Results of Patients with Aortic Valve Disease in Combination with Poststenotic Dilatation of the Ascending Aorta Less Than 5 cm

**377** *A.R. Prudnikov, A.N. Shchupakova, G.D. Korobov*  
Predicting of Repeated Cardiovascular Events within 1 Year Among Patients with Myocardial Infarction after Coronary Artery Stenting

**387** *E.V. Mushenko, Yu.V. Avdosyev, O.M. Tyshchenko, R.M. Smachylo, Yu.V. Ivanona*  
Surgical Treatment of Visceral Pseudoaneurysms

**Traumatology and orthopedics**

**396** *V.G. Barsukov, V.P. Deikalo, A.E. Gorbachyov, G.A. Koshman*  
Biomechanical Analysis of Valgus Trochanteric Osteotomy for Treatment Transcervical Hip Fractures

**Pediatric Surgery**

**404** *M.A. Akselrov, S.M. Panteleev, A.V. Stolyar, A.V. Margaryan, L.V. Vihareva*  
Clinical Anatomy, Types of Oblique Congenital Inguinal Hernias and Features of Laparoscopic Herniorrhaphy

**Anesthesiology-reanimatology**

**412** *V.G. Piacherski, L.V. Muzyka*  
A Comparison of Efficiency of Spinal Anesthesia with Bupivacaine and Levobupivacaine for Lower Extremity Surgery

**Reviews**

**418** *R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, E.A. Klimentova, A.A. Egorov*  
To the Question of the Role of Apoptosis in the Development of Atherosclerosis and Restenosis of the Reconstruction Zone

- В.В. Поворознюк, Н.В. Дедух, М.А. Быстрицкая* **428** *V.V. Povoroznyuk, N.V. Dedukh, M.A. Bystrytska*  
 Витамин D в регенерации кости:  
 от экспериментальных исследований  
 к клинической практике  
 Vitamin D in bone regeneration:  
 from experimental research to clinical practice
- Ю.В. Перов, И.С. Попова, А.В. Быков* **439** *Y.V. Perov, I.S. Popova, A.V. Bykov*  
 Энтероцеле  
 Enterocoele
- Случаи из практики** **Case reports**
- А.В. Колсанов, С.Е. Каторкин, П.Н. Мышенцев, П.М. Зельтер, А.В. Капишников, К.В. Загидуллина* **449** *A.V. Kolsanov, S.E. Katorkin, P.N. Myshentsev, P.M. Zelter, A.V. Kapishnikov, K.V. Zagidullina*  
 Роль компьютерной томографии при  
 планировании оперативного лечения  
 пациента с лимфедемой нижних конечностей  
 The Role of Computed Tomography in  
 Planning Operative Treatment of a Patient With  
 Lymphedema of the Lower Limbs
- В.А. Подкаменный, А.А. Шаравин, Ю.В. Желтовский, А.В. Вырупаев, С.В. Имсыров* **456** *V.A. Podkamenniy, A.A. Sharavin, Y.V. Zheltovsky, A.V. Vyrupeev, S.V. Imsyrov*  
 Эмболия дробью большой подкожной вены  
 после огнестрельного ранения крестца  
 Shotgun Pellet Embolism to the Great  
 Saphenous Ven
- Обмен опытом** **Exchange of experience**
- В.И. Русин, К.Е. Румянцев, В.В. Русин, В.В. Машура* **460** *V.I. Rusin, K.Ye. Rumiantsev, V.V. Rusin, V.V. Mashura*  
 Гастроюнодуоденостомия в профилактике  
 и лечении несостоятельности культи  
 двенадцатиперстной кишки после резекции  
 желудка по поводу язвенной болезни  
 Gastrojejunoduodenostomy in Prophylaxis and  
 Treatment of Duodenal Stump Leakage after  
 Previous Distal Gastrectomy Due to Peptic  
 Ulcer
- Юбилеи** **Anniversaries**
- Олегу Олеговичу Руммо 50 лет* **470** *50-year anniversary of Oleg Olegovich Rummo*

И.В. МАЙБОРОДИН<sup>1</sup>, А.А. ШЕВЕЛА<sup>1</sup>, С.В. МАРЧУКОВ<sup>1</sup>,  
В.В. МОРОЗОВ<sup>1</sup>, В.А. МАТВЕЕВА<sup>1</sup>, В.И. МАЙБОРОДИНА<sup>2</sup>,  
А.М. НОВИКОВ<sup>3</sup>, А.И. ШЕВЕЛА<sup>1</sup>



## РЕГЕНЕРАЦИЯ КОСТНОГО ДЕФЕКТА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНЫХ МИКРОВЕЗИКУЛ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК

Институт химической биологии и фундаментальной медицины  
Сибирского отделения Российской академии наук<sup>1</sup>,  
Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины  
Министерства науки и высшего образования РФ,  
Институт молекулярной патологии и патоморфологии<sup>2</sup>,  
АО Медицинский центр «Авиценна»<sup>3</sup>, г. Новосибирск,  
Российская Федерация

**Цель.** Изучить результаты применения экстрацеллюлярных микровезикул мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костномозгового происхождения крысы (ЭМВ) для регенерации дефекта костной ткани кроликов, а также получить данные о сохранности ЭМВ в тканях после их введения.

**Материал и методы.** В проксимальных мыщелках большеберцовой кости беспородных кроликов создавали дефект диаметром 2 мм и глубиной 4 мм. На левой конечности дефект заполняли физиологическим раствором, на правой конечности в дефект вводили 50 мкг ЭМВ.

**Результаты.** К 12-м суткам в контроле у всех кроликов сохранялся дефект в костной ткани с формирующимися костными структурами и грубым толстым рубцом на границе с неповрежденными участками. После введения ЭМВ в большинстве случаев повреждение кости не было найдено, рубец был тонким, с упорядоченными структурами межклеточного матрикса. Спустя 12 суток после применения ЭМВ, меченых Vybrant® CM-Dil, в надкостнице и рядом с ней, костном мозге, сосудах костной ткани были найдены единичные, очень мелкие, пылевидные объекты, флюоресцирующие красным цветом на фоне применения фильтра для родамина. Иногда был отмечен четкий красный оттенок включений в крупных клеточных элементах – макрофагах. К 21-му дню справа (опыт) в 4 случаях из 5 на месте дефекта костной ткани были найдены только структуры рубца, тогда как слева (контроль) – только в 2 наблюдениях из 5.

**Заключение.** Предварительные результаты применения ЭМВ для регенерации дефекта костной ткани в эксперименте свидетельствуют о более быстром заживлении, увеличении частоты успешной регенерации поврежденной кости и формировании менее грубой костной мозоли. У кроликов ЭМВ присутствуют в тканях в месте применения не менее 12 суток. Часть введенных ЭМВ оказывается в макрофагах.

*Ключевые слова:* костная ткань, регенерация костной ткани, экстрацеллюлярные микровезикулы, макрофаги, люминесцентная микроскопия

**Objective.** To study the results of application extracellular microvesicles from rat multipotent mesenchymal stromal cells of the bone marrow origin (EMV) for the regeneration of rabbit bone defects, as well as to obtain data about the EMV preservation after their introduction into tissues.

**Methods.** The bone defect (2 mm diameter and 4 mm depth) was created in the proximal condyles of the outbred rabbit tibia. On the left limb the bone defect was filled with saline, on the right – the 50 g EMV were introduced into defect.

**Results.** By the 12<sup>th</sup> day all control rabbits had retained a defect in the bone tissue with forming bone structures and scar in the border with intact areas.

In the most cases after the EMV introduction, no bone damage was found; the scar was thin with ordered structures of the intercellular matrix. 12 days after the application of Vybrant® CM-Dil-labeled EMV, in the periosteum and in adjacent bone marrow, vessels of bone tissue the single, very small, dust-like objects were found fluorescent in red on the background of rhodamine filter use. Sometimes the clear red tint of inclusions was noted in large cellular elements – macrophages. By the 21<sup>st</sup> day on the right (experimental), in 4 cases out of 5, only scar structures were found at the site of the bone tissue defect, while on the left (control) – only in 2 cases out of 5.

**Conclusion.** The preliminary results of the EMV application for the bone regeneration defect revealed the faster healing, the frequency of successful regeneration of the damaged bone and the formation of a less rough bone callus. In rabbits EMV are present in tissues at the site of application for at least 12 days. The number of the introduced EMV was found in macrophages.

*Keywords:* bone tissue, bone tissue regeneration, extracellular microvesicles, macrophages, luminescent microscopy



### Научная новизна статьи

Впервые показано, что после экспериментального применения экстрацеллюлярных микровезикул мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ЭМВ) для регенерации дефекта костной ткани происходит более быстрое заживление, увеличение частоты успешной регенерации поврежденной кости и формирование менее грубой костной мозоли. У кроликов ЭМВ присутствуют в тканях в месте применения не менее 12 суток. Часть введенных ЭМВ оказывается в макрофагах.

### What this paper adds

It was shown firstly that after the experimental application of extracellular microvesicles of multipotent mesenchymal stromal cells (EMV) for the regeneration of a bone tissue defect, a wound healed faster, and high frequency regeneration of damaged bone and the formation of less coarse callus were achieved. EMV is present in the rabbit tissues at the site of application for at least 12 days. Part of the introduced EMV was found in macrophages.

### Введение

Мультипотентные стволовые/стромальные клетки (МСК) широко использовали для тканевой регенерации, в том числе и для восстановления костных дефектов. Однако недостатки их применения, включая ограниченный срок существования в тканях, стали препятствием для дальнейшей прямой трансплантации МСК с целью репарации.

Клетки влияют друг на друга и обмениваются функциональными белками и генетическим материалом через секрецию экзосом, которые можно применять для влияния на регенерацию тканей [1].

Экзосомы и эктосомы являются основными компонентами экстрацеллюлярных микровезикул (ЭМВ).

Экзосомы – это сравнительно небольшие мембранные пузырьки (от 50 до 100 нм в диаметре), образующиеся из эндосомальных мультивезикулярных телец в результате их слияния с поверхностной мембраной клетки [2]. Эктосомы, или почкующиеся микровезикулы, представляют собой довольно крупные объекты (от 50 до 1000 нм в диаметре). Они образуются из выпячиваний плазматической мембраны из клетки наружу с последующим отделением образовавшегося пузырька от клетки [3]. В отличие от экзосом, эктосомы хорошо связываются с аннексином V и могут взаимодействовать с протромбином и фактором свертывания крови X с образованием протромбиназного комплекса и запускать коагуляцию крови [4].

Внеклеточные экзо- и эктосомы секретируются различными типами клеток и участвуют в физиологических и патофизиологических процессах. ЭМВ опосредуют межклеточные связи и содержат сигнальные органоиды, которые передают точную информацию от определен-

ной клетки к клеткам-мишеням. В результате этих свойств экзосомы определенных типов клеточных элементов могут служить новыми инструментами для различных терапевтических подходов, включая терапию опухоли, вакцинацию, иммуномодуляторную и регенеративную терапию, адресную доставку лекарственных средств и т.п. [5].

Экзосомы оказывают влияние на судьбы клеток, в частности, экзосомы выступают в качестве индукторов дифференцирования МСК в определенном направлении. Возможным механизмом ускорения репарации тканей экзосомами является доставка микроРНК. Проостеогенные экзосомы, изолированные из различных клеточных культур, вызывают соответствующее дифференцирование наивных МСК. Кроме того, экзосомы могут также связываться с матричными белками, такими как коллаген типа I и фибронектин, расширяя их возможности, как биоматериалов [1, 6].

Паракриновые релизы, секретируемые костномозговыми МСК, играют главную роль в восстановлении поврежденных тканей, регулирующие цитокины являются критическим модулятором тканевой регенерации. Экзосомы содержат белки и нуклеиновые кислоты и работают как дополнительный модулятор межклеточного взаимодействия в процессе репарации тканей [7].

**Цель.** Изучить результаты применения ЭМВ мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костномозгового происхождения крысы (ЭМВ ММСК) для регенерации дефекта костной ткани кроликов, а также получить данные о сохранности и длительности существования ЭМВ ММСК в тканях после их введения.

### Материал и методы

Работа основана на результатах морфологического исследования регенерации тканей



проксимального мышелка большеберцовой кости 10 беспородных кроликов в разные сроки после введения ЭМВ ММСК крысы в стандартизованный дефект. Все манипуляции не были связаны с причинением боли животным и были проведены с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных».

### **Получение, культивирование и характеристики МСК, выделение и окрашивание ЭМВ ММСК**

МСК выделяли у крысы-самца инбредной линии Wag весом 180 г, возрастом 6 месяцев, характеризовали и культивировали в соответствии с нашими прошлыми работами [8].

Кондиционную среду собирали на стадии стационарного роста стабильной культуры 3-го пассажа при достижении конfluenceности клеточного монослоя 80%-90%.

Для окрашивания Vybrant CM-DiI компонентов мембраны ЭМВ ММСК из флаконов с МСК сливали ростовую среду и клетки споласкивали раствором Дальбекко. МСК заливали красителем Vybrant CM-DiI Cell-Labeling Solutions, разведенным 1:200 средой без сыворотки, и инкубировали 20 мин. при 37°C в CO<sub>2</sub>-инкубаторе с 5% содержанием CO<sub>2</sub>, в условиях повышенной влажности. После инкубации среду с красителем удаляли, МСК ополаскивали раствором Дальбекко, заливали ростовой средой и продолжали культивировать.

Через сутки после окрашивания Vybrant CM-DiI, МСК переводили на среду IMDM с 0,5% альбумином человека, 2мМ Glutamax™, антибиотиком/антимикотиком и продолжали культивировать в течение 48 часов в указанных условиях для получения кондиционной среды, из которой выделяли ЭМВ ММСК. Для экстракции ЭМВ ММСК из кондиционной среды после культивирования МСК использовали дифференциальное центрифугирование. Среду подвергали последовательным центрифугированиям для удаления мертвых клеток и дедбриса: 10 мин. при 300g, 10 мин. при 2000g, 30 мин. при 12 000g и 2 часа при 100 000g, перенося супернатант в новые пробирки после каждого центрифугирования. Полученный после ультрацентрифугирования осадок с ЭМВ ММСК ресуспендировали в 100 мкл физиологического раствора на фосфатном буфере, количество ЭМВ ММСК определяли по содержанию белка в осадке, использовали коммерческий набор «Qubit protein assay kit, Q33211» и флуориметр «Qubit® 2.0» (Invitrogen by life Technologies).

### **Хирургическое вмешательство по моделированию дефекта костной ткани и введение ЭМВ ММСК**

В асептических условиях при использовании тотальной внутривенной анестезии пропофолом в проксимальных мышелках большеберцовой кости 10 беспородных кроликов стоматологическим бором диаметром 2 мм с охлаждением стерильным физиологическим раствором создавали стандартизованное отверстие глубиной 4 мм.

Далее на левой конечности дефект кости инсулиновым шприцем заполняли забуференным физиологическим раствором (контроль) [9], на правой конечности в дефект вводили ЭМВ ММСК в теплое физиологическое растворе (опыт). Для исследования применена доза ЭМВ ММСК в 50 мкг на одно отверстие, исходя из средних данных, рекомендованных другими исследователями: 10-20 мкг/мл [10]; 0,6 мкг, 5 мкг и 50 мкг [11]; 100 мкг сразу после операции и еженедельно в течение 12 недель [9]. Через 20-30 секунд (для предотвращения выливания суспензии ЭМВ ММСК из дефекта) послойно викрилом 5-0 ушивали операционную рану. Кожные швы обрабатывали 5% спиртовым раствором йода.

### **Подготовка объектов для изучения морфологическими методами**

Для морфологического изучения через 12 и 21 день (5 животных на каждый срок) после введения ЭМВ ММСК образцы поврежденной кости с окружающими тканями фиксировали в 4% растворе параформальдегида на фосфатном буфере (pH 7,4) не менее 24 часов, декальцинировали в растворе «Биодек R» (Bio Optica Milano, Италия), обезжировали и просветляли в растворе Изопреп (Биовитрум, Россия), заключали в гистопласт. Срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, изучали на световом микроскопе Axioimager M1 (Zeiss, Германия) при увеличении до 1200 раз. Так как использованные кролики не являлись линейными животными, процессы репарации сравнивали у каждой особи отдельно, между правой (опыт) и левой (контроль) конечностями.

Кроме того, на 12-е сутки неокрашенные срезы исследовали в режиме люминесценции указанного микроскопа при увеличении до 1200 раз с фильтрами Alexa Fluor 488 (диапазон возбуждения 450-490 нм, диапазон регистрации 515-∞ нм) или для родамина (Rhod — диапазон возбуждения 540-552 нм, диапазон регистра-

ции 575–640 нм). Изучение тканей в условиях воздействия ультрафиолетовым светом через фильтр Alexa Fluor 488 было предпринято для получения зеленой фоновой аутофлуоресценции, что дает, во-первых, хорошее контрастирование объектов с люминесценцией при установке фильтра для родамина (красный цвет и его оттенки хорошо видны на зеленом фоне), а во-вторых, имеется возможность получить представление о структуре исследуемых тканей и местоположении светящихся красным цветом объектов в том или ином органе.

При получении микрофотографий использовали автоматическую экспозицию, в процессе совмещения изображений с применением фильтров Alexa Fluor 488 и для родамина можно получить зеленый и красный (или оранжевый и желтый) цвета в зависимости от преобладания интенсивности свечения при том или ином фильтре. Зеленый цвет дает более яркая флуоресценция при использовании фильтра Alexa Fluor 488, красный цвет возникает на фоне применения родаминового фильтра, желтый и его оттенки получаются в результате смешения зеленого и красного цветов в той или другой пропорции.

## Результаты

Спустя 12 суток ни у одного животного из 5 визуально на коже не было гнойных осложнений, часть кроликов самостоятельно избавилась от швов на коже. В большинстве случаев (3 из 4; 75%) со стороны введения ЭМВ ММСК репарация шла быстрее, и часто дефект костной ткани визуально полностью регенерировал. В одном наблюдении, наоборот, заживление поврежденных тканей шло быстрее в контроле. Еще в одном случае в полости левого коленного сустава был найден большой объем прозрачной жидкости, возможно, в результате случайного повреждения коленного сустава, в связи с чем провести сравнение между правой и левой сторонами (опыт и контроль) было невозможно.

Микроскопически на этом сроке в контроле у всех 4 кроликов сохранялся дефект в костной ткани с формирующимися костными структурами и грубым толстым рубцом на границе с неповрежденными участками. Снаружи костный дефект был полностью закрыт грубоволокнистой соединительной тканью надкостницы с большим числом полнокровных тонкостенных кровеносных сосудов, скорее всего, грануляций. Далее снаружи были расположены визуально интактные структуры сухожилий, прикрепленные к соответствующим участкам мышечка (рис. 1 А, Б).

У 3 животных на конечности справа (после введения ЭМВ ММСК) можно было установить только по структурам кости с измененной плотностью и рубцовыми изменениями, а также рубцам в близлежащих мягких тканях. Необходимо отметить, что рубец костной ткани в этих случаях был тонким, с упорядоченными структурами межклеточного матрикса (рис. 1 В, Г).

В процессе поиска меченых Vybrant® CM-Dil объектов при использовании режима люминесценции ввиду небольшого размера и числа ЭМВ ММСК на единицу площади среза ткани приходилось фотографировать многочисленные участки регенерирующей кости с использованием фильтров Alexa Fluor 488 и для родамина. Вместе с этим большинство объектов, окрашенных Vybrant® CM-Dil и, следовательно, со значительной преимущественной флуоресценцией при установке родаминового фильтра, найдено случайно.

Спустя 12 суток после применения ЭМВ ММСК в надкостнице и рядом с ней, в костной ткани, в сосудах, проходящих в кости, а также в прилежащем к участку повреждения костном мозге все-таки были найдены единичные очень мелкие пылевидные объекты, светящиеся красным цветом, что связано с преимущественной люминесценцией на фоне применения фильтра для родамина (рис. 1 Д, Е) в результате окрашивания Vybrant® CM-Dil. Часто было заметно, что такие структуры имели разный размер и разную яркость люминесценции (рис. 1 Д, Е). Кроме того, иногда был отмечен четкий красный оттенок включений в крупных клеточных элементах, скорее всего, макрофагах (рис. 1 Ж, З).

К 21 дню все кролики самостоятельно избавились от швов, также ни у одного животного из 5 не было гнойных осложнений, в том числе под кожей и под надкостницей. На большеберцовой кости справа (опыт) в 4 случаях из 5 признаков операции не было заметно, тогда как слева (контроль) — только в 2 из 5. Макроскопически последствия операции представляли собой гематомы (или имбибицию тканей эритроцитами), причем слева объем таким образом измененных тканей был больше.

Гистологически в случаях полного заживления (2 случая из группы контроля и 4 — после введения ЭМВ ММСК) на месте дефекта костной ткани были найдены структуры рубца (костной мозоли) (рис. 2 А, Б).

В 3 случаях, после введения физиологического раствора в моделированное отверстие кости, дефект сохранялся. Размеры остающегося дефекта были разными, иногда отверстие было похоже на псевдокисту с прозрачным со-

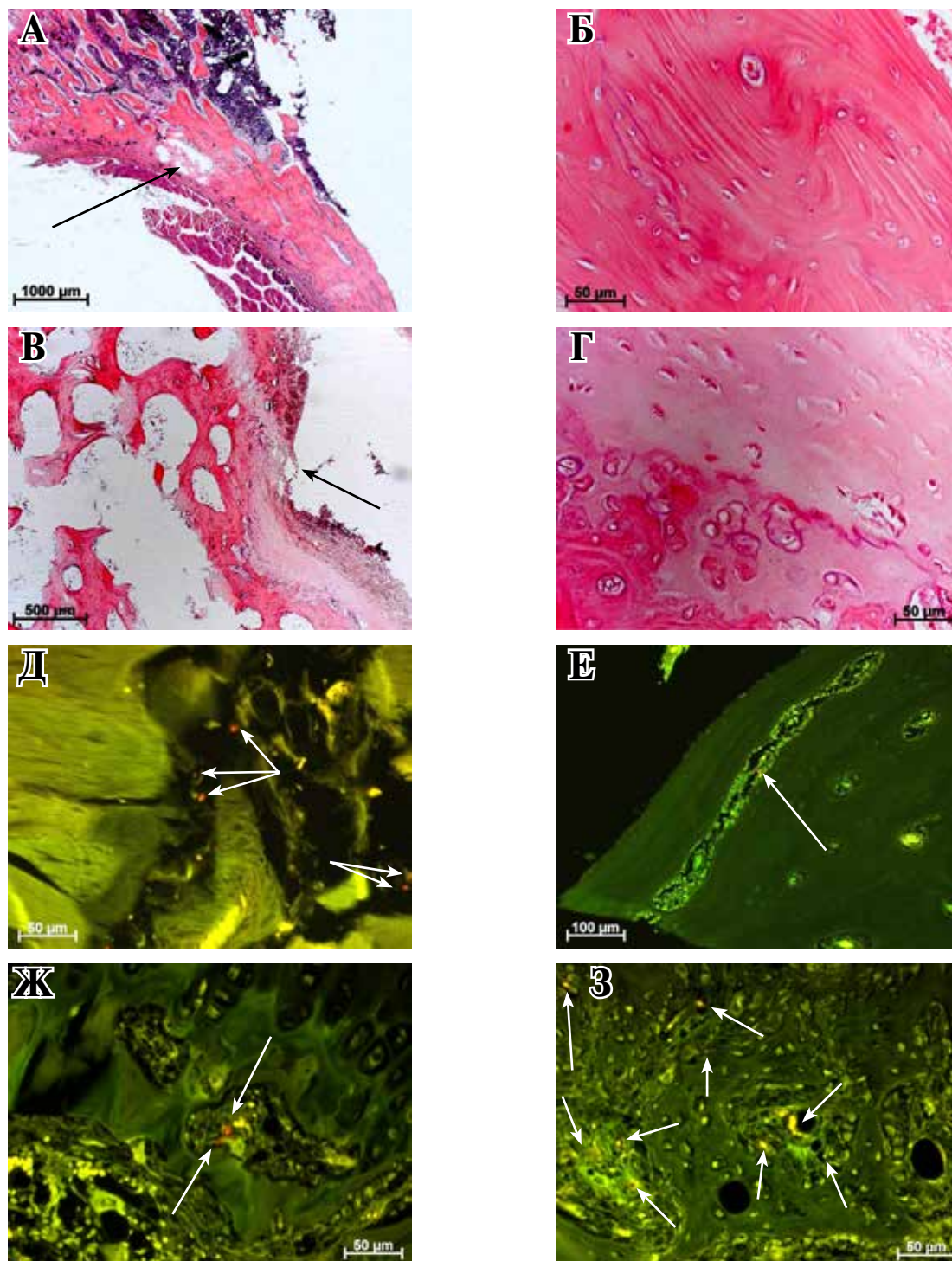


Рис. 1. Состояние дефекта костной ткани задней конечности кролика (животное 2) через 12 суток после применения ЭМВ ММСК крысы. А, Б, В, Г – Окраска гематоксилином и эозином. Д, Е, Ж, З – результат компьютерного совмещения изображений, полученных в люминесцентном режиме микроскопа с применением фильтров Alexa 488 и для родамина. А – в левой кости (контроль), непосредственно под надкостницей с большим числом полнокровных тонкостенных сосудов, сохраняется дефект (стрелка), в котором расположены небольшие костные структуры; Б – по периферии дефекта в контроле формируется грубый костный рубец; В – дефект костной ткани справа (опыт) отсутствует, но имеются изменения плотности и толщины кости, надкостницы и мягких тканей в месте операции (стрелка); Г – структуры рубца правой кости тонкие и упорядочены; Д – несколько мелких, интенсивно флуоресцирующих красным цветом объектов рядом с надкостницей (стрелки) справа; Е – единственный яркий красный объект в сосуде (стрелка) правого проксимального мышечка большеберцовой кости; Ж – крупные объекты красного цвета среди структур костного мозга в области повреждения правой кости (стрелки); З – объекты разных размеров и форм с красным оттенком флуоресценции среди структур костного мозга в регенерирующей костной ткани справа (стрелки).

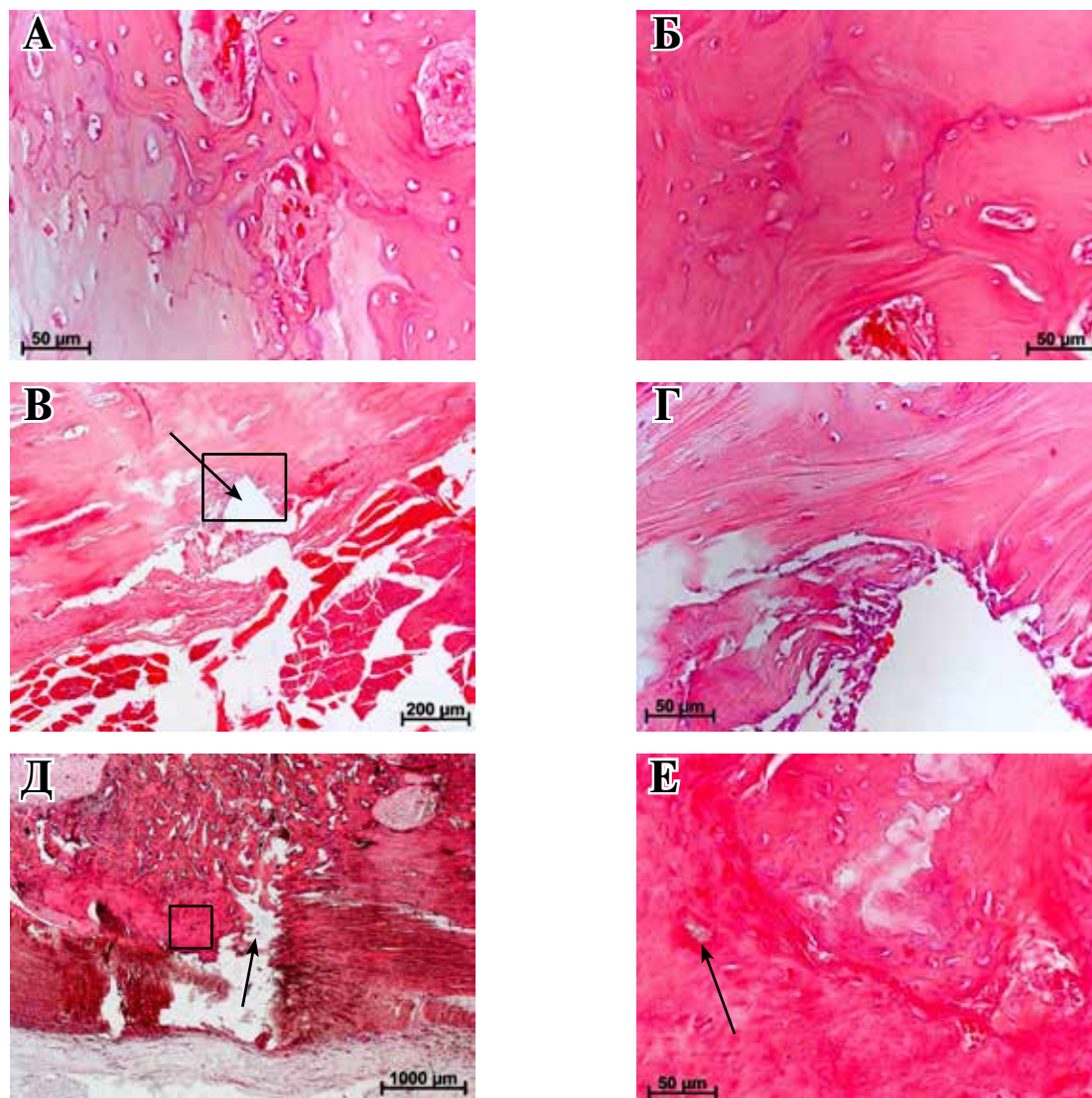


Рис. 2. Результаты регенерации участка повреждения проксимального мышелка большеберцовой кости кроликов спустя 21 день после введения ЭМВ ММСК крысы. Окраска гематоксилином и эозином. А – рубцовая ткань, содержащая множество кровеносных сосудов, на месте дефекта костной ткани левой конечности (контроль); Б – тонкие и упорядоченные структуры костной мозоли справа (опыт); В – в кости и надкостнице слева сохраняется дефект (стрелка); Г – фрагмент рис. 2 В. Края дефекта склеротически изменены, выстланы уплощенными клеточными элементами. На некотором отдалении от места повреждения имеются признаки формирования костной мозоли. Д – дефект правой кости небольшой (стрелка), но нет признаков регенерации надкостницы и сухожилий, прикрепляющихся к мышелку в месте операции. Е – фрагмент рис. 2 Д. В костной ткани, сформированной в дефекте, балки расположены хаотично, содержат большое число крупных клеточных элементов, похожих на остеобласты. Часто структуры кости перемежаются с неоформленной соединительной тканью, в которой расположены кристаллоподобные бесцветные оптически прозрачные тела со слабой клеточной реакцией вокруг (стрелка).

держимым, выстланную уплощенными клеточными элементами. Воспалительной клеточной инфильтрации найдено не было, что свидетельствует об отсутствии бактериальной контаминации. Края дефекта были представлены костной тканью с признаками склероза и образования рубца, что указывает на длительные, идущие параллельно процессы формирования новой костной ткани и ее лизисом. На некотором отдалении от дефекта кость также имела признаки рубцовых изменений (рис. 2 В, Г).

После использования ЭМВ ММСК в 1 наблюдении также был найден дефект костной ткани. Причем сохранялось повреждение не только кости, но и надкостницы и сухожилий, отходящих от мышелка. Целостность кожи и подкожной клетчатки была восстановлена. Костная ткань рядом с дефектом имела выраженные рубцовые изменения с хаотичным расположением костных балок и небольшими полостями. На значительных участках возле повреждения и на некотором отдалении костные

структуры содержали большое число остеобластов, часто костные балки перемежались со структурами неоформленной соединительной ткани. Следует обратить внимание на небольшие бесцветные инородные тела, похожие на кристаллические образования со слабой клеточной реакцией вокруг (рис. 2 Д, Е).

### Обсуждение

Обнаружение на 12-е сутки в области поврежденной кости даже минимального количества ЭМВ ММСК свидетельствует, что не все ЭМВ ММСК сразу оказываются в клетках-мишенях или разрушаются в месте введения и не все ЭМВ ММСК мигрируют из регенерирующей костной ткани. ЭМВ ММСК, по крайней мере, частично сохраняются у кроликов в месте применения не менее 12 дней. Захват ЭМВ ММСК клеточными элементами реципиента происходит постепенно, и, таким образом, влияние этих ЭМВ ММСК на регенерирующую кость растянуто по времени.

Разный размер найденных объектов как раз является доказательством обнаружения искомым ЭМВ ММСК: согласно литературным данным, экзосомы имеют диаметр 50-100 нм [2], а эктосомы – 50-1000 нм [3], то есть ЭМВ ММСК даже одного происхождения имеют очень сильно различающиеся размеры.

Краситель Vybrant® CM-Dil связывается с мембранными структурами, а так как ЭМВ ММСК содержат различное количество мембран, то и флюоресценция ЭМВ ММСК, обусловленная Vybrant® CM-Dil, должна иметь разную интенсивность, связанную с общим объемом мембранных структур. Также необходимо учитывать возможность слипания, агглютинации ЭМВ ММСК, так как описано хорошее связывание эктосом с факторами свертывания крови и формированием протромбиназного комплекса [4].

Элиминация ЭМВ ММСК, по-видимому, происходит как вследствие миграции по сосудистому руслу (ЭМВ ММСК иногда были расположены непосредственно в просвете сосудов (рис. 1 Е)), так и вследствие фагоцитоза макрофагами, каковыми, по всей видимости, и являются крупные клеточные элементы с флюоресцирующими красным цветом включениями.

Заключение о макрофагальном происхождении таких крупных клеток сделано на основании нескольких причин.

1. Размер клеток. Только очень немногие из них превышают 20 мкм; среди таких клеточных элементов – макрофаги.

2. Неправильная форма клеток.

3. Наличие множества разнокалиберных включений, которые, скорее всего, являются лизосомами.

В таком случае светящиеся включения в макрофагах являются фагосомами, флюоресцирующими за счет поглощенных из тканей ЭМВ ММСК. В литературе есть данные о возможности люминесценции фагоцитов за счет адсорбированного флюоресцентного материала [12]. При этом нельзя исключить и окрашивание мембран макрофагов, в том числе фагосом, Vybrant® CM-Dil, освободившимся после лизиса ЭМВ ММСК. Следует учитывать и возможность фагоцитоза ЭМВ ММСК макрофагами вместе с детритом другого происхождения, по-видимому, этим и объясняется разная насыщенности оттенок красного цвета в свечении некоторых макрофагов в месте хирургического вмешательства (рис. 1 Ж, З).

Макрофагальный фагоцитоз приводит не только к деструкции поглощенных ЭМВ ММСК, не исключено, что, оказавшись в макрофагах, ЭМВ ММСК оказывают влияние и на сами фагоциты, меняя их активность и функции.

В контроле на 12-е сутки заметно, что регенерация надкостницы и мягких тканей вокруг моделированного дефекта идет быстрее, чем кости мышелка. Это приводит к срастанию надкостницы (процесс еще продолжается, о чем свидетельствуют грануляции) и окружающих мягких тканей над остающимся костным дефектом. Визуально это может выглядеть как полное заживление, но прочность кости в таких участках будет значительно снижена вследствие остающегося дефекта. Дефект также регенерирует, на что указывают рубцово измененные фрагменты кости на периферии отверстия и отдельные костные структуры внутри его, но репаративные процессы идут медленно.

Введение ЭМВ ММСК крысы в дефект костной ткани кроликов приводит к ускорению ее регенерации и формированию более тонкой костной мозоли. Такое действие ЭМВ ММСК может быть связано с различными гипотетическими причинами.

1. ЭМВ ММСК вследствие иммуномодуляторного влияния могут снижать интенсивность воспаления [13]. При этом, в случае асептического воспаления, инициированного только повреждением тканей, будет меньше объем деструкции, соответственно, раньше начнутся процессы репарации и быстрее будет сформирована костная ткань в дефекте.

2. ЭМВ ММСК могут стимулировать функциональную активность иммунокомпетентных клеток, что должно привести к более быстрой

репарации в результате активного очищения дефекта от детрита.

3. ЭМВ ММСК могут связываться с матричными белками, такими как коллаген типа I и фибронектин, что, кроме всего прочего, способствует ускоренному и четко направленному дифференцированию собственных МСК костной ткани и надкостницы в направлении остеобластов [6, 9, 10]. Это может явиться причиной как увеличения численности остеобластов в дефекте, так и быстрого формирования последними полноценных костных балок.

4. ЭМВ ММСК могут стимулировать пролиферацию и некоторые функции остеобластов [7], что также приведет к более быстрому образованию ими структур кости в дефекте.

В 1 случае из 4, после введения ЭМВ ММСК и более медленной регенерации кости, чем в контроле, в области дефекта были обнаружены незализованные крупные фрагменты нежизнеспособной кости. Отверстие было заполнено рыхлой неоформленной соединительной тканью с большим числом тонкостенных сосудов (грануляции). Рядом с такой соединительной тканью были расположены бесструктурные гетерогенные слабобазофильные фрагменты с неровными краями, куда врастала эта соединительная ткань. В середине костного детрита присутствовали лакуны с такой же соединительной тканью. По краю дефекта, где была расположена жизнеспособная кость, отмечено формирование грубого костного рубца с бесформенными балками и большими полостями, заполненными гомогенным слабозинофильным веществом.

При водяном охлаждении бора во время моделирования дефекта костные фрагменты с потоком жидкости удаляются (вымываются) из раны. По-видимому, в данном случае этого не произошло, так как отломок или отломки оказались в силу каких-то причин слишком крупными. Не исключено и некротизирование края созданного дефекта с последующей секвестрацией на какой-то срок после операции. В любом случае присутствие крупных нежизнеспособных костных секвестров препятствует регенерации дефекта независимо от применения ЭМВ ММСК. Заживление моделированного отверстия в кости произойдет или после лизиса костного детрита, или после элиминации его наружу через открывшийся свищевой ход по типу остеомиелита. В данном случае наиболее вероятен лизис нежизнеспособной кости, на что указывает отсутствие нейтрофильной инфильтрации, плотное присоединение соединительной ткани с грануляциями к краю некротизированных

фрагментов и прорастание в их середине этой соединительной ткани.

К 21-м суткам эксперимента было найдено, что в контроле полное заживление наступило в 40% случаев, а после использования ЭМВ ММСК – в 80%.

Обнаружение инородных структур, сходных с кристаллическими образованиями в тканях в области моделированного отверстия (рис. 2 Д, Е), может служить косвенным признаком присутствия в прошлом нежизнеспособных костных отломков, образованных во время создания дефекта и не удаленных из раны в процессе омывания охлаждающим физиологическим раствором. По мере лизиса такой некротизированной кости некоторые соединения кальция могут кристаллизоваться и таким образом стать недоступными к поглощению фагоцитами (остеокластами) и препятствовать репарации костного дефекта.

Так как хирургическое вмешательство с заполнением дефекта кости физиологическим раствором или ЭМВ ММСК выполнялось одновременно, однотипно, одним и тем же исследователем и с применением идентичного инструментария, можно предположить, что крупные нежизнеспособные фрагменты кости присутствуют в каждой операционной ране в опыте и контроле, в среднем, с одинаковой частотой и одинаковым количеством.

Однако регенерация тканей как на сроке в 12 дней, так и на 21-е сутки намного чаще (успешнее) произошла после введения в дефект кости ЭМВ ММСК. То есть ЭМВ ММСК ускоряют не только регенерацию раны, но и элиминацию из нее частиц некротизированной кости. Причем ускорение репарационных процессов может быть осуществлено именно за счет более быстрого и эффективного удаления детрита.

Согласно литературным данным, микровезикулы, полученные из МСК человека, содержат значительное количество ангиопоэтина-1 и, возможно, других проангиогенных факторов [13]. То есть применение ЭМВ ММСК может стимулировать развитие сосудистой сети в месте применения, в том числе грануляций. Более быстрое развитие грануляций способствует раннему очищению раны, в том числе и моделированного костного, дефекта и, соответственно, заживлению.

## Заключение

Таким образом, предварительные результаты применения ЭМВ ММСК для регенерации дефекта костной ткани в эксперименте свидетельствуют о более эффективном очищении

послеоперационной раны, ее быстром заживлении, увеличении частоты успешной регенерации поврежденной кости и формировании там менее грубой костной мозоли. Однако, эти данные получены на малом количестве экспериментальных животных, и для точного заключения требуется проведение полномасштабных исследований с необходимым числом точек наблюдения и достаточным размером вариационных рядов. У кроликов ЭМВ ММСК присутствуют в тканях в месте применения не менее 12 суток, и их можно, при соответствующей метке, зарегистрировать методами световой микроскопии. То есть ускорение регенерации дефекта костной ткани связано именно с длительным местным действием ЭМВ ММСК. Элиминация не попавших в клетки-мишени ЭМВ ММСК из места введения происходит посредством макрофагального фагоцитоза и, возможно, через сосудистое русло.

### Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2017-2020 гг. (VI.62.2.1, 0309-2016-0006) “Разработка технологий получения материалов для регенеративной медицины и развитие методов восстановления репродуктивного здоровья”.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Этические аспекты.

#### Одобрение комитета по этике

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Центра новых медицинских технологий Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН.

### ЛИТЕРАТУРА

- Takeda YS, Xu Q. Neuronal differentiation of human mesenchymal stem cells using exosomes derived from differentiating neuronal cells. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135111. doi: 10.1371/journal.pone.0135111
- Wu Y, Huang Q, Bu S. Cross talk between exosomes and pancreatic -cells in diabetes. *Arch Physiol Biochem*. 2020 Jul 8:1-10. doi: 10.1080/13813455.2020.1760303. Online ahead of print.
- Kumagai Y, Murakami T, Kuwahara-Arai, Iba T, Reich J, Nagaoka I. Antimicrobial peptide LL-37 ameliorates a murine sepsis model via the induction of microvesicle release from neutrophils. *Innate Immun*. 2020 Jun 29:1753425920936754. doi: 10.1177/1753425920936754. Online ahead of print.
- Silachev DN, Goryunov KV, Shpilyuk MA, Beznoschenko OS, Morozova NY, Kraevaya EE, Popkov VA, Pevzner IB, Zorova LD, Evtushenko EA, Starodubtseva NL, Kononikhin AS, Bugrova AE, Evtushenko EG, Plotnikov EY, Zorov DB, Sukhikh GT. Effect of mscs and msc-derived extracellular vesicles on human blood coagulation. *Cells*. 2019 Mar 19;8(3). pii: E258. doi: 10.3390/cells8030258
- Lener T, Gimona M, Aigner L, Börger V, Buzas E, Camussi G, Chaput N, Chatterjee D, Court FA, Del Portillo HA, O'Driscoll L, Fais S, Falcon-Perez JM, Felderhoff-Mueser U, Fraile L, Gho YM, Görgens A, Gupta RC, Hendrix A, Hermann DS, Hill AF, Hochberg F, Horn PA, de Kleijn D, Kordelas L, Kramer BW, Krämer-Albers EM, Laner-Plamberger S, Laitinen S, Leonardi T, Lorenowicz MJ, Lim SK, Lötvall J, Maguire CA, Marcilla A, Nazarenko I, Ochiya T, Patel T, Pedersen S, Pocsfalvi G, Pluchino S, Quesenberry P, Reischl IG, Rivera FJ, Sanzenbacher R, Schallmoser K, Slaper-Cortenbach I, Strunk D, Tonn T, Vader P, van Balkom BW, Wauben M, Andaloussi SE, Théry C, Rohde E, Giebel B. Applying extracellular vesicles based therapeutics in clinical trials – an ISEV position paper. *J Extracell Vesicles*. Dec 31;4:30087. doi: 10.3402/jev.v4.30087. eCollection 2015.
- Narayanan R, Huang CC, Ravindran S. Hijacking the cellular mail: exosome mediated differentiation of mesenchymal stem cells. *Stem Cells Int*. 2016;2016:3808674. doi: 10.1155/2016/3808674
- Furuta T, Miyaki S, Ishitobi H, Ogura T, Kato Y, Kamei N, Miyado K, Higashi Y, Ochi M. Mesenchymal stem cell-derived exosomes promote fracture healing in a mouse model. *Stem Cells Transl Med*. 2016 Dec;5(12):1620-30. doi: 10.5966/sctm.2015-0285
- Майбородин ИВ, Матвеева ВА, Колесников ИС, Дровосеков МН, Тодер МС, Шевела АИ. Влияние аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костномозгового происхождения на регенерацию поврежденной кости нижней челюсти крыс. *Стоматология*. 2012;91(1):5-8. <https://www.mediasphera.ru/issues/stomatologiya/2012/1/030039-1735201211>
- Zhang S, Chu WC, Lai RC, Lim SK, Hui JH, Toh WS. Exosomes derived from human embryonic mesenchymal stem cells promote osteochondral regeneration. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Dec;24(12):2135-40. doi: 10.1016/j.joca.2016.06.022
- Wang KX, Xu LL, Rui YF, Huang S, Lin SE, Xiong JH, Li YH, Lee WY, Li G. The effects of secretion factors from umbilical cord derived mesenchymal stem cells on osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *PLoS One*. 2015 Mar 23;10(3):e0120593. doi: 10.1371/journal.pone.0120593. eCollection 2015.
- Torreggiani E, Perut F, Roncuzzi L, Zini N, Baglino SR, Baldini N. Exosomes: novel effectors of human platelet lysate activity. *Eur Cell Mater*. 2014 Sep 22;28:137-51; discussion 151. doi: 10.22203/ecm.v028a11
- Lei L, Tzekov R, Tang S, Kaushal S. Accumulation and autofluorescence of phagocytized rod outer segment material in macrophages and microglial cells. *Mol Vis*. 2012;18:103-13. <http://www.molvis.org/molvis/v18/a13>
- Tang XD, Shi L, Monsel A, Li XY, Zhu HL, Zhu YG, Qu JM. Mesenchymal Stem Cell Microvesicles Attenuate Acute Lung Injury in Mice Partly Mediated by Ang-1 mRNA. *Stem Cells*. 2017 Jul;35(7):1849-59. doi: 10.1002/stem.2619

## REFERENCES

1. Takeda YS, Xu Q. Neuronal differentiation of human mesenchymal stem cells using exosomes derived from differentiating neuronal cells. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135111. doi: 10.1371/journal.pone.0135111
2. Wu Y, Huang Q, Bu S. Cross talk between exosomes and pancreatic  $\beta$ -cells in diabetes. *Arch Physiol Biochem*. 2020 Jul 8;1-10. doi: 10.1080/13813455.2020.1760303. Online ahead of print.
3. Kumagai Y, Murakami T, Kuwahara-Arai, Iba T, Reich J, Nagaoka I. Antimicrobial peptide LL-37 ameliorates a murine sepsis model via the induction of microvesicle release from neutrophils. *Innate Immun*. 2020 Jun 29;1753425920936754. doi: 10.1177/1753425920936754. Online ahead of print.
4. Silachev DN, Goryunov KV, Shpilyuk MA, Beznoschenko OS, Morozova NY, Kraevaya EE, Popkov VA, Pevzner IB, Zorova LD, Evtushenko EA, Starodubtseva NL, Kononikhin AS, Bugrova AE, Evtushenko EG, Plotnikov EY, Zorov DB, Sukhikh GT. Effect of mscs and msc-derived extracellular vesicles on human blood coagulation. *Cells*. 2019 Mar 19;8(3). pii: E258. doi: 10.3390/cells8030258
5. Lener T, Gimona M, Aigner L, Börger V, Buzas E, Camussi G, Chaput N, Chatterjee D, Court FA, Del Portillo HA, O'Driscoll L, Fais S, Falcon-Perez JM, Felderhoff-Mueser U, Fraile L, Gho YS, Görgens A, Gupta RC, Hendrix A, Hermann DM, Hill AF, Hochberg F, Horn PA, de Kleijn D, Kordelas L, Kramer BW, Krämer-Albers EM, Laner-Plamberger S, Laitinen S, Leonardi T, Lorenowicz MJ, Lim SK, Lötvall J, Maguire CA, Marcilla A, Nazarenko I, Ochiya T, Patel T, Pedersen S, Pocsfalvi G, Pluchino S, Quesenberry P, Reischl IG, Rivera FJ, Sanzenbacher R, Schallmoser K, Slaper-Cortenbach I, Strunk D, Tonn T, Vader P, van Balkom BW, Wauben M, Andaloussi SE, Théry C, Rohde E, Giebel B. Applying extracellular vesicles based therapeutics in clinical trials – an ISEV position paper. *J Extracell Vesicles*. Dec 31;4:30087. doi: 10.3402/jev.v4.30087. eCollection 2015.
6. Narayanan R, Huang CC, Ravindran S. Hijacking the cellular mail: exosome mediated differentiation of mesenchymal stem cells. *Stem Cells Int*. 2016;2016:3808674. doi: 10.1155/2016/3808674
7. Furuta T, Miyaki S, Ishitobi H, Ogura T, Kato Y, Kamei N, Miyado K, Higashi Y, Ochi M. Mesenchymal stem cell-derived exosomes promote fracture healing in a mouse model. *Stem Cells Transl Med*. 2016 Dec;5(12):1620-30. doi: 10.5966/sctm.2015-0285
8. Maiborodin IV, Matveeva VA, Kolesnikov IS, Drovosekov MN, Toder MS, Shevela AI. The effect of autologous mesenchymal stem cells of bone marrow origin on regeneration of damaged rat bottom jaw bone. *Stomatologiya*. 2012;91(1):5-9. <https://www.mediasphera.ru/issues/stomatologiya/2012/1/030039-1735201211> ( In Russ.)
9. Zhang S, Chu WC, Lai RC, Lim SK, Hui JH, Toh WS. Exosomes derived from human embryonic mesenchymal stem cells promote osteochondral regeneration. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Dec;24(12):2135-40. doi: 10.1016/j.joca.2016.06.022
10. Wang KX, Xu LL, Rui YF, Huang S, Lin SE, Xiong JH, Li YH, Lee WY, Li G. The effects of secretion factors from umbilical cord derived mesenchymal stem cells on osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *PLoS One*. 2015 Mar 23;10(3):e0120593. doi: 10.1371/journal.pone.0120593. eCollection 2015.
11. Torreggiani E, Perut F, Roncuzzi L, Zini N, Baglmo SR, Baldini N. Exosomes: novel effectors of human platelet lysate activity. *Eur Cell Mater*. 2014 Sep 22;28:137-51; discussion 151. doi: 10.22203/ecm.v028a11
12. Lei L, Tzekov R, Tang S, Kaushal S. Accumulation and autofluorescence of phagocytized rod outer segment material in macrophages and microglial cells. *Mol Vis*. 2012;18:103-13. <http://www.molvis.org/molvis/v18/a13>
13. Tang XD, Shi L, Monsel A, Li XY, Zhu HL, Zhu YG, Qu JM. Mesenchymal Stem Cell Microvesicles Attenuate Acute Lung Injury in Mice Partly Mediated by Ang-1 mRNA. *Stem Cells*. 2017 Jul;35(7):1849-59. doi: 10.1002/stem.2619

## Адрес для корреспонденции

630090, Российская Федерация,  
г. Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, д. 8,  
Институт химической биологии  
и фундаментальной медицины СО РАН,  
Центр новых медицинских технологий,  
тел.: +7-913-753-0767,  
e-mail: imai@mail.ru,  
Майбородин Игорь Валентинович

## Сведения об авторах

Майбородин Игорь Валентинович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории технологий управления здоровьем, Центр новых медицинских технологий, Институт химической биологии и фундаментальной медицины, г. Новосибирск, Российская Федерация.  
<http://orcid.org/0000-0002-8182-5084>  
Шевела Александр Андреевич, к.м.н., докторант лаборатории технологий управления здоровьем, Центр новых медицинских технологий, Институт химической биологии и фундаментальной медицины, г. Новосибирск, Российская Федерация.

## Address for correspondence

630090, Russian Federation,  
Novosibirsk, pr. Acad. Lavrenteva, 8,  
Institute of Chemical Biology  
and Fundamental Medicine,  
Center for New Medical Technologies  
tel. +7-913-753-0767  
e-mail: imai@mail.ru,  
Maiborodin Igor V.

## Information about the authors

Maiborodin Igor V., MD, Professor, Chief Researcher, Laboratory of Health Management Technologies, the Center of New Medical Technologies, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, the Russian Academy of Sciences, Siberian Branch, Novosibirsk, Russian Federation.  
<http://orcid.org/0000-0002-8182-5084>  
Shevela Aleksandr A., PhD, Doctoral Student of Laboratory of Health Management Technologies, the Center of New Medical Technologies, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, the Russian Academy of Sciences, Siberian Branch,



<http://orcid.org/0000-0001-9235-9384>

Марчуков Сергей Вадимович, к.м.н., докторант лаборатории технологий управления здоровьем, Центр новых медицинских технологий, Институт химической биологии и фундаментальной медицины, г. Новосибирск, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0002-7381-5820>

Морозов Виталий Валерьевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией технологий управления здоровьем, Центр новых медицинских технологий, Институт химической биологии и фундаментальной медицины, г. Новосибирск, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0002-9810-5593>

Матвеева Вера Александровна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории технологий управления здоровьем, Центр новых медицинских технологий, Институт химической биологии и фундаментальной медицины, г. Новосибирск, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0002-8706-4853>

Майбородина Виталина Игоревна, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории ультраструктурных основ патологии, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины Министерства науки и высшего образования РФ, г. Новосибирск, Российская Федерация.

<http://orcid.org/0000-0002-5169-6373>

Новиков Алексей Михайлович, врач-гинеколог, отделение гинекологии, АО «Авиценна», г. Новосибирск, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0003-1371-7492>

Шевела Андрей Иванович, д.м.н., профессор, заведующий отделом, Центр новых медицинских технологий, Институт химической биологии и фундаментальной медицины, г. Новосибирск, Российская Федерация.

<http://orcid.org/0000-0002-3164-9377>

Novosibirsk, Russian Federation.

<http://orcid.org/0000-0001-9235-9384>

Marchukov Sergey V., PhD, Doctoral Student of Laboratory of Health Management Technologies, the Center of New Medical Technologies, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, the Russian Academy of Sciences, Siberian Branch, Novosibirsk, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-7381-5820>

Morozov Vitaly V., MD, Professor, Head of Laboratory of Health Management Technologies, the Center of New Medical Technologies, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, the Russian Academy of Sciences, Siberian Branch, Novosibirsk, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-9810-5593>

Matveeva Vera A., PhD, Senior Researcher of Laboratory of Health Management Technologies, the Center of New Medical Technologies, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, the Russian Academy of Sciences, Siberian Branch, Novosibirsk, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-8706-4853>

Maiborodina Vitalina I., MD, Leading Researcher, Laboratory of Ultrastructural Basis of Pathology, Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Federal State Budget Scientific Institution "Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine", Novosibirsk, Russian Federation.

<http://orcid.org/0000-0002-5169-6373>

Novikov Alexey M., Gynecologist of the Department of Gynecology, JSC Medical Center "Avicenna", Novosibirsk, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-1371-7492>

Shevela Andrey I., MD, Professor, Head of Department the Center of New Medical Technologies, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, the Russian Academy of Sciences, Siberian Branch, Novosibirsk, Russian Federation.

<http://orcid.org/0000-0002-3164-9377>

#### Информация о статье

*Поступила 16 января 2020 г.*

*Принята в печать 27 июля 2020 г.*

*Доступна на сайте 1 сентября 2020 г.*

#### Article history

*Arrived: 16 January 2020*

*Accepted for publication: 27 July 2020*

*Available online: 1 September 2020*



## БЛИЖАЙШИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОРОКОМ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА В СОЧЕТАНИИ С ПОСТСТЕНОТИЧЕСКИМ РАСШИРЕНИЕМ ВОСХОДЯЩЕЙ АОРТЫ МЕНЕЕ 5 СМ

Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского<sup>1</sup>,

Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова<sup>2</sup>,

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

(Сеченовский Университет) Минздрава России<sup>3</sup>, г. Москва,

Российская Федерация

**Цель.** Провести сравнительную оценку ближайших результатов изолированных операций на аортальном клапане и комбинированного хирургического вмешательства на аортальном клапане и восходящей аорте у пациентов с пороками аортального клапана в сочетании с постстенотическим расширением восходящей аорты менее 5 см.

**Материал и методы.** В статье проанализированы результаты хирургического лечения 39 пациентов с пороками аортального клапана в сочетании с аневризмами восходящей аорты. Различия заключались в тактике хирургического лечения: 22 пациентам было выполнено комбинированное хирургическое вмешательство на аортальном клапане и восходящей аорте, 17 пациентам – изолированные операции на аортальном клапане. В каждой из групп исследования производилась оценка интраоперационных данных, реабилитационного периода и осложнений в раннем послеоперационном периоде.

**Результаты.** Статистический анализ не выявил достоверной разницы по реабилитационному периоду и осложнениям в раннем послеоперационном периоде между основной группой и группой сравнения за исключением показателя послеоперационных кровотечений, который оказался достоверно выше у пациентов, перенесших комбинированное хирургическое вмешательство на аортальном клапане и восходящей аорте, и зафиксирован в 18,2% наблюдений ( $p=0,03$ ).

**Заключение.** Умеренное увеличение продолжительности операции и искусственного кровообращения, а также интраоперационной кровопотери за счет формирования дополнительного анастомоза на восходящей аорте у пациентов, перенесших комбинированное протезирование аортального клапана и восходящей аорты, в сравнении с изолированным протезированием аортального клапана существенно не влияет на послеоперационный реабилитационный период и частоту осложнений в раннем послеоперационном периоде. Окончательное решение вопроса о целесообразности выполнения комбинированного протезирования аортального клапана и восходящей аорты у пациентов с пороком аортального клапана в сочетании с постстенотическим расширением восходящей аорты менее 5 см требует дополнительного сравнительного анализа отдаленных результатов хирургического лечения исследуемых групп пациентов.

**Ключевые слова:** расширение восходящей аорты, аневризма восходящей аорты, порок аортального клапана, стеноз аортального клапана, протезирование аортального клапана, операция Бенгалла-Де Боно

**Objective.** To carry out a comparative evaluation of immediate results of isolated operations on the aortic valve and combined surgical intervention on the aortic valve and ascending aorta in patients with aortic valve defects in combination with poststenotic dilation of the ascending aorta less than 5 cm.

**Methods.** The article analyzes the results of surgical treatment of patients ( $n=39$ ) with the aortic valve defects in combination with ascending aortic aneurysms. The differences were in the tactics of surgical treatment: 22 patients underwent combined surgery on the aortic valve and ascending aorta, 17 patients underwent isolated operations on the aortic valve. In each of the study groups, intraoperative data, rehabilitation period, and complications in the early postlesional period were evaluated.

**Results.** Statistical analysis revealed no significant difference in the rehabilitation period and complications in the early postlesional period between the main group and the comparison group except of the index of postoperative bleeding, which was significantly higher in patients who underwent combined surgery on the aortic valve and ascending aorta and recorded in 18.2% of cases ( $p=0.03$ ).

**Conclusion.** A moderate increase in the duration of the operation and artificial blood circulation, as well as intraoperative blood loss due to the formation of an additional anastomosis in the ascending aorta in patients undergoing combined replacement of the aortic valve and ascending aorta in comparison with isolated aortic valve replacement does not significantly affect the postoperative rehabilitation period and the incidence of complications in the early postlesional period. The final decision on the feasibility of performing combined prosthetics of the aortic valve and ascending aorta in patients with aortic valve defect in combination with poststenotic dilation of the

ascending aorta less than 5 cm requires additional comparative analysis of long-term results of surgical treatment of the studied groups of patients.

*Keywords: ascending aortic dilation, ascending aortic aneurysm, aortic valve defect, aortic valve stenosis, aortic valve replacement, Bentall-De Bono operation*

**Novosti Khirurgii. 2020 Jul-Aug; Vol 28 (4): 370-376**

The articles published under CC BY NC-ND license

**Immediate Treatment Results of Patients with Aortic Valve Disease in Combination with Poststenotic Dilation of the Ascending Aorta Less than 5 cm**



**Yu.V. Belov, K.N. Rybakov, I.A. Gubarev, A.Z. Salekh, I.A. Vinokurov**

### Научная новизна статьи

В исследовании доказано, что умеренное увеличение продолжительности операции и искусственного кровообращения, а также интраоперационной кровопотери за счет формирования дополнительного анастомоза на восходящей аорте у пациентов, перенесших комбинированное протезирование аортального клапана и восходящей аорты, в сравнении с изолированным протезированием аортального клапана существенно не влияет на послеоперационный реабилитационный период и частоту осложнений в раннем послеоперационном периоде.

### What this paper adds

The study has proved that a moderate increase of the duration of surgery and artificial blood circulation, as well as intraoperative blood loss due to the formation of an additional anastomosis on the ascending aorta in patients who underwent combined aortic valve and ascending aorta prosthetics in comparison with isolated aortic valve prosthetics does not significantly affect the postoperative rehabilitation period and the rate of complications in the early postlesional period.

### Введение

Аневризма восходящей аорты (АВА) — это жизнеугрожающая патология, которая может привести к таким осложнениям, как расслоение, разрыв аорты, недостаточность аортального клапана. Являясь достаточно распространенным заболеванием во всем мире, в современной сердечно-сосудистой хирургии АВА представляет одну из наиболее актуальных проблем. По результатам нескольких патологоанатомических исследований [1], примерно в 1% случаев причиной смерти пациентов являлась аневризма и расслоение аорты. По данным E.M. Isselbacher [2], на долю аневризм корня и восходящего отдела приходится около 60% всех аневризм аорты. У определенной категории пациентов порок аортального клапана приводит к постстенотической дилатации восходящей аорты.

АВА, обусловленные поражением аортального клапана, на сегодняшний день подробно описаны в литературе. Расширение восходящей аорты при пороке аортального клапана обусловлено низкочастотными колебаниями турбулентного тока крови через стенозированный аортальный клапан. Кроме того, причиной аневризматического расширения восходящей аорты может являться структурная дезорганизация аортальной стенки [3].

В подобных ситуациях кардиохирурги сталкиваются с вопросом, следует ли выполнять одновременное замещение аортального клапана и расширенной восходящей аорты, поскольку это связано с повышенным риском периоперационных осложнений и летальности [4]. Поражение аортального клапана при

наличии АВА предполагает больший объем хирургического вмешательства (увеличение продолжительности пережатия аорты и времени искусственного кровообращения) по сравнению с изолированной клапанной патологией, что может негативно влиять на состояние пациента в послеоперационном периоде. В то же время, отказ от хирургической коррекции одной из патологий может привести к тяжелым последствиям в отдаленном послеоперационном периоде. Необходимость поиска ответов на эти вопросы позволила нам сформулировать цель работы.

**Цель.** Провести сравнительную оценку ближайших результатов изолированных операций на аортальном клапане и комбинированного хирургического вмешательства на аортальном клапане и восходящей аорте у пациентов с пороками аортального клапана в сочетании с постстенотическим расширением восходящей аорты менее 5 см.

### Материал и методы

С января 2010 до декабря 2015 года в Клинике аортальной и сердечно-сосудистой хирургии Университетской клинической больницы № 1 Первого Московского Государственного Медицинского Университета имени И. М. Сеченова было пролечено 39 пациентов с пороками аортального клапана в сочетании с постстенотическим расширением восходящей аорты менее 5 см.

Все пациенты были разделены на 2 группы (таблица 1). В основную группу вошли 22 пациента, которым было выполнено комбинированное хирургическое вмешательство на

Таблица 1

**Демографические данные и распределение пороков аортального клапана у пациентов основной и контрольной групп исследования**

Демографические данные	Основная группа	Контрольная группа	P
Количество пациентов	22	17	0,44
Средний возраст (лет) (M±SD)	56±12	58±11	0,29
Мужчины	17 (77,3%)	11 (64,7%)	0,19
Женщины	5 (22,7%)	6 (35,3%)	0,19
Стеноз АК	15 (68,2%)	10 (58,9%)	0,28
Комбинированный порок АК	7 (31,8%)	7 (41,1%)	0,28

аортальном клапане и восходящей аорте, в контрольную группу – 17 пациентов с изолированными операциями на аортальном клапане. Из исследования были исключены пациенты, требующие симультанных или первоочередных хирургических вмешательств при сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, а также пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, выявленной в ходе предоперационного обследования, не позволяющей выполнить им хирургическую реконструкцию на аортальном клапане и восходящей аорте.

Спектр жалоб пациентов исследуемых групп сравнения преимущественно был связан с наличием или отсутствием сопутствующей патологии. Течение болезни варьировало от бессимптомного до выраженных кардиальных жалоб на боли в области сердца с иррадиацией в различные области тела, ощущения нехватки воздуха как в покое, так и при физической и психоэмоциональной нагрузке.

При аускультации у 25 (64%) пациентов выслушивался ясный систолический шум во втором межреберье справа (стеноз аортального клапана). У 14 (36%) пациентов помимо систолического шума выслушивался диастолический шум, свидетельствующий о наличии комбинированного порока аортального клапана.

В основной группе исследования средний исходный размер восходящей аорты составил  $4,5 \pm 0,4$  см, а в контрольной –  $4,3 \pm 0,3$  см (таблица 2).

В большинстве случаев поставить диагноз порока аортального клапана и определить характер АВА, ее топографическое расположение и необходимость хирургического лечения можно было на амбулаторном этапе путем применения физикальных методов диагностики, общеклинических методов исследования, анамнестических и лабораторных данных, данных эхокардиографии и мультиспиральной компьютерной томографии сердца и грудной аорты с внутривенным контрастированием. Однако в обязательный комплекс предоперационных обследований также входили электрокардиография, коронароангиография, ультразвуковое ангиосканирование брахиоцефальных артерий. При необходимости пациентам исследуемых групп выполнялась мультиспиральная компьютерная томография брюшной аорты и ее ветвей с внутривенным контрастированием. Кроме того, всем пациентам выполнялись лабораторные исследования крови, оценивалась функция внешнего дыхания, результаты суточного мониторинга электрокардиографии по Холтеру, эзофагогастроуденоскопии. Все пациенты перед оперативным лечением были осмотрены и проконсультированы терапевтами, кардиологами и, при необходимости, другими смежными специалистами.

Из сопутствующих заболеваний и факторов риска, которые могли повлиять на уровень летальности и осложнений в послеоперационном периоде, оценивалось наличие в анамнезе

Таблица 2

**Характеристика средних размеров восходящей аорты и аортального клапана, эхокардиографических показателей сердца у пациентов основной и контрольной групп исследования (M±SD)**

Размеры АК и ВА	Основная группа, M±σ	Контрольная группа, M±σ	P
Синусы Вальсальвы, см	3,9±0,3	3,7±0,5	0,06
Синотубулярное соединение, см	3,4±0,4	3,0±0,4	0,002
Средний размер ФК АК, см	2,4±0,3	2,5±0,3	0,15
Средний диаметр ВА, см	4,5±0,4	4,3±0,3	0,04
КДО до опер., мл	123±72	119±44	0,42
КСО до опер., мл	49±29	53±27	0,33
ФИ, %	60±10	60±8	0,50
Объем ЛП, мл	88±22	81±19	0,15

гипертонической болезни, ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета (СД), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), заболевания желудка-кишечного тракта (ЖКТ), почек, курения (таблица 3).

По характеру и тяжести сопутствующей патологии пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы, статистически достоверной разницы в исследуемых группах зафиксировано не было ( $p > 0,05$ ).

Операции в обеих группах исследования были выполнены через срединную стернотомию. Осуществляли доступ к сердцу, корню и восходящему отделу аорты, подключали аппарат искусственного кровообращения (ИК) по схеме «дуга аорты – правое предсердие». Протезирование АК проводилось по стандартной методике. Комбинированное протезирование АК и восходящей аорты проводилось по методике Bentall-De Bono.

В каждой из групп исследования производилась оценка интраоперационных данных: продолжительности операции, искусственного кровообращения, ишемии миокарда, кровопотери, реабилитационного периода и осложнений в раннем послеоперационном периоде.

### Статистика

Полученные результаты обработаны с использованием лицензионных статистических программ «STATISTICA 10.0» (StatSoft

Inc., США) и Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, США).

Проверку данных на нормальность распределения осуществляли с помощью теста Шапиро-Уилка. Для дальнейшего анализа применяли параметрические методы статистики. Данные представлены в виде абсолютных величин (n), процентов (%), среднего значения (M), стандартного отклонения (SD). Для оценки достоверности сдвига значений в двух независимых группах применялся t-критерий Стьюдента. При анализе качественных данных применялся двусторонний точный критерий Fisher или  $\chi^2$  по Pearson. Уровень значимости p принимался равным 0,05. При значениях  $p < 0,05$  различия между показателями исследуемых групп считали статистически значимыми.

### Результаты

Изолированное протезирование аортального клапана, равно как и комбинированная операция протезирования аортального клапана и восходящей аорты, сопровождалось схожими интраоперационными показателями (таблица 4).

Средняя продолжительность операции в основной группе исследования оказалась на 28% больше, чем в контрольной группе. Время искусственного кровообращения в абсолютных цифрах примерно на 20 минут дольше в основной группе за счет формирования допол-

Таблица 3

#### Сопутствующая патология и факторы риска у пациентов основной и контрольной групп исследования

Демографические данные	Основная группа	Контрольная группа	P
Курение	6 (27,3%)	5 (29,4%)	0,44
Сахарный диабет	2 (9,0%)	1 (5,9%)	0,36
Гипертоническая болезнь	16 (72,7%)	12 (70,6%)	0,44
Заболевания почек	1 (4,5%)	1 (5,9%)	0,42
Заболевания ЖКТ	2 (9,0%)	3 (17,6%)	0,21
ИБС	3 (13,5%)	2 (11,8%)	0,44
ХОБЛ	4 (18,0%)	4 (23,6%)	0,33

Таблица 4

#### Характеристика интраоперационных показателей и раннего послеоперационного периода у пациентов основной и контрольной групп исследования (M±SD)

Интраоперационные показатели	Основная группа	Контрольная группа	P
Продолжительность операции (мин)	247±98	193±62	0,02
Продолжительность ИК (мин)	107,0±36,3	86,3±25,7	0,02
Ишемия миокарда (мин)	70,7±10,8	70,0±21,4	0,45
Интраоперационная кровопотеря (мл)	1025±534	732±352	0,03
Экстубация в 1-е сутки	19 (86,5%)	16 (94%)	0,22
Экстубация на 2-е сутки	2 (9%)	1 (6%)	0,36
Время нахождения в ОРИТ	1	1,6±0,4	0,01
Послеоперационный койко-день	13,5±6,5	10,6±4	0,06

нительного анастомоза на восходящей аорте. Интраоперационная ишемия миокарда в обеих группах оказалась примерно одинаковой и составила около 70 минут ( $p > 0,05$ ). Средняя кровопотеря в группе изолированного протезирования аортального клапана оказалась примерно на 40% меньше, чем у пациентов основной группы при выполнении комбинированной операции. В основной группе исследования 19 (86,5%) пациентов были экстубированы в 1-е сутки послеоперационного периода, 2 (9%) пациента – на 2-е сутки после операции, 1 пациентка ввиду развития легочных осложнений так и не была экстубирована, в последующем она скончалась от полиорганной недостаточности. В контрольной группе подавляющее большинство больных (16 (94%)) также были экстубированы в 1-е сутки после операции, 1 (6%) пациент экстубирован на 2-е сутки послеоперационного периода.

Функциональные показатели сердца до и после операции в основной и контрольной группах исследования представлены в таблице 5. В послеоперационном периоде отмечалось умеренное снижение показателей конечного диастолического объема (КДО) и конечного систолического объема (КСО) в обеих группах исследования, при этом показатели объема левого предсердия (ЛП) и фракции выброса (ФВ) оставались практически неизменными.

Среди послеоперационных осложнений (таблица 6) самым частым оказалось нарушение ритма сердца, потребовавшее в послеопераци-

онном периоде проведения антиаритмической терапии амиодароном и зафиксированное в 6 (27,2%) случаях в основной и в 3 случаях (17,6%) в контрольной группах исследования.

Плевральный выпот более 300 мл в послеоперационном периоде, потребовавший выполнения плевральной пункции, зафиксирован у 4 (18,2%) пациентов основной группы и у 3 (17,6%) пациентов группы сравнения. В 4 случаях (18,2%) в основной группе исследования потребовалось выполнение рестернотомии по поводу послеоперационных кровотечений. Более редкими осложнениями в группах исследования оказались послеоперационная энцефалопатия и легочные осложнения с дыхательной недостаточностью. Раневых осложнений в данной выборке больных зафиксировано не было.

Общая летальность в раннем послеоперационном периоде в основной группе исследования составила 4,5%: смерть пациентки наступила от полиорганной недостаточности. В контрольной группе исследования летальность оказалась нулевой.

Статистический анализ не выявил достоверной разницы по реабилитационному периоду и осложнениям в раннем послеоперационном периоде между основной группой и группой сравнения за исключением показателя послеоперационных кровотечений, который оказался достоверно выше у пациентов, перенесших комбинированное хирургическое вмешательство на аортальном клапане и восходящей аорте, и был зафиксирован в 18,2% наблюдений ( $p = 0,03$ ).

Таблица 5

**Характеристика функциональных показателей сердца у пациентов основной и контрольной групп исследования после операции (M±SD)**

Показатели раннего п/о периода	Основная группа	Контрольная группа	P
ЛП до (мл)	88±22	81±19	0,15
ЛП после (мл)	92±37	85±35	0,28
КСО до (мл)	49±29	53±27	0,33
КСО после (мл)	47±31	36±16	0,09
КДО до (мл)	123±72	119±44	0,42
КДО после (мл)	97±46	91±31	0,32
ФВ до (%)	60±10	60±8	0,50
ФВ после (%)	56±10	59±12	0,20

Таблица 6

**Характеристика послеоперационных осложнений у пациентов основной и контрольной групп исследования**

Характеристика осложнений	Основная группа	Контрольная группа	P
Нарушения ритма сердца	6 (27,2%)	3 (17,6%)	0,24
Плевральный выпот более 300 мл	4 (18,2%)	3 (17,6%)	0,48
Послеоперационные кровотечения	4 (18,2%)	0	0,03
Энцефалопатия	3 (13,6%)	1 (5,8%)	0,21
Легочные осложнения	3 (13,6%)	1 (5,8%)	0,21
Летальность	1 (4,5%)	0	0,19

## Обсуждение

Коррекция постстенотического расширения восходящей аорты в случае протезирования аортального клапана относится к важному разделу в хирургии приобретенной патологии [5].

Правильно выработанная хирургическая тактика может свести к минимуму риск послеоперационных осложнений и обеспечить максимальную безопасность пациенту, однако до настоящего времени в хирургии пороков аортального клапана в сочетании с умеренным постстенотическим расширением восходящей аорты есть комплекс нерешенных технических проблем и вопросов, не существует четко выработанной тактики лечения таких пациентов.

Анализ результатов лечения 185 пациентов в 30-месячный период наблюдения, проведенный группой авторов во главе с В.В. Андрус, показал, что увеличение диаметра восходящей аорты более чем на 3 мм наблюдалось лишь у 15% пациентов, в связи с чем авторы в данном исследовании не рекомендовали рутинную комбинированную операцию на аортальном клапане и восходящей аорте [6].

Несколько другие выводы были сделаны К. Matsuyama et al. [7], которые проанализировали частоту аортальных осложнений у 35 пациентов с пороком аортального клапана в сочетании с постстенотической дилатацией восходящей аорты более 4 см. Аортальные осложнения имели место у 5 пациентов, в связи с чем авторы признали, что у данной категории следует рассмотреть возможность одновременного хирургического вмешательства на восходящей аорте и аортальном клапане.

По данным настоящего исследования, умеренное увеличение продолжительности операции и искусственного кровообращения, а также интраоперационной кровопотери за счет формирования дополнительного анастомоза на восходящей аорте у пациентов, перенесших комбинированное протезирование аортального клапана и восходящей аорты, в сравнении с изолированным протезированием аортального клапана существенно не влияет на послеоперационный реабилитационный период и частоту осложнений в раннем послеоперационном периоде.

## Заключение

Пациентам с пороком аортального клапана в сочетании с постстенотическим расширением восходящей аорты менее 5 см следует рассматривать возможность комбинированного хирургического вмешательства, однако оконча-

тельное решение вопроса о целесообразности выполнения комбинированного протезирования аортального клапана и восходящей аорты требует дополнительного сравнительного анализа отдаленных результатов хирургического лечения исследуемых групп пациентов.

## Финансирование

В работе содержатся результаты диссертационного исследования аспиранта соискателя Первого Московского Государственного Медицинского Университета имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) К.Н. Рыбакова.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

## Этические аспекты.

### Одобрение комитета по этике

Исследование одобрено этическим комитетом Первого Московского Государственного Медицинского Университета.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белов ЮВ, Степаненко АБ, Генс АП, Григорян ГР, Белов АЮ. Хирургические технологии в лечении аневризм грудного и торакоабдоминального отделов аорты. *Хирургия. Журн им НИ Пирогова*. 2003;(2):22-27.
2. Isselbacher EM. Thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Circulation*. 2005 Feb 15;111(6):816-28. doi: 10.1161/01.CIR.0000154569.08857.7A
3. Robicsek F. About ascending aortic dilatation during aortic valve replacement. *J Cardiovasc Surg*. 2003;44(2):279. <https://www.minervamedica.it/en/journals/cardiovascular-surgery/article.php?cod=R37Y2003N02A0279>
4. Zajc P, Plewka M, Rogowski W, Kasprzak JD. Ascending aortic dilatation as a late complication after implantation of a mechanical aortic valve performed 37 years earlier. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*. 2014 Dec;11(4):437-40. Published online 2014 Nov 30. doi: 10.5114/kitp.2014.47348
5. Лазоришинец ВВ, Попов ВВ, Большак АА. Экзопротезирование восходящей аорты при ее постстенотическом расширении и коррекции аортального стеноза. *Кардиология в Беларуси*. 2016;(3):385-89. <https://www.rucont.ru/efd/477774>
6. Andrus BW, O'Rourke DJ, Dacey LJ, Palac RT. Stability of ascending aortic dilatation following aortic valve replacement. *Circulation*. 2003 Sep 9;108 Suppl 1:II295-99. doi: 10.1161/01.cir.0000087385.63569.79
7. Matsuyama K, Usui A, Akita T, Yoshikawa M, Murayama M, Yano T, Takenaka H, Katou W, Toyama M, Okada M, Sawaki M, Ueda Y. Natural history of a dilated ascending aorta after aortic valve replacement. *Circ J*. 2005 Apr;69(4):392-96. doi: 10.1253/circj.69.392

## REFERENCES

1. Belov IuV, Stepanenko AB, Gens AP, Grigorian GR, Belov Alu. Khirurgicheskie tekhnologii v lechenii anevrizm grudnogo i torakoabdominal'nogo otdelov aorty. *Khirurgiia. Zhurn im NI Pirogova*. 2003;(2):22-27. (In Russ.)
2. Isselbacher EM. Thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Circulation*. 2005 Feb 15;111(6):816-28. doi: 10.1161/01.CIR.0000154569.08857.7A
3. Robicsek F. About ascending aortic dilatation during aortic valve replacement. *J Cardiovasc Surg*. 2003;44(2):279. <https://www.minervamedica.it/en/journals/cardiovascular-surgery/article.php?cod=R37Y2003N02A0279>
4. Zajc P, Plewka M, Rogowski W, Kasprzak JD. Ascending aortic dilatation as a late complication after implantation of a mechanical aortic valve performed

### Адрес для корреспонденции

119049, Российская Федерация,  
Москва, Ленинский проспект, д. 8,  
учреждение, структурное подразделение,  
тел.: +7 985 353 51 90,  
e-mail: [angiodoc@mail.ru](mailto:angiodoc@mail.ru),  
Губарев Игорь Александрович

### Сведения об авторах

Белов Юрий Владимирович, д.м.н., профессор, академик РАН, директор Института кардио-аортальной хирургии, Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, г. Москва, Российская Федерация.  
<http://orcid.org/0000-0002-9280-8845>  
Рыбаков Кирилл Николаевич, врач-сердечно-сосудистый хирург, Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Российская Федерация.  
<https://orcid.org/0000-0002-6530-3382>  
Губарев Игорь Александрович, соискатель, Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, врач-сердечно-сосудистый хирург, Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Российская Федерация.  
<http://orcid.org/0000-0003-3961-5670>  
Салех Амро Зухайр Салах, к.м.н., врач-сердечно-сосудистый хирург, Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Российская Федерация.  
<http://orcid.org/0000-0001-6479-1743>  
Винокуров Иван Андреевич, к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии, Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация.  
<https://orcid.org/0000-0003-0433-2523>

### Информация о статье

Поступила 16 января 2020 г.  
Принята в печать 27 июля 2020 г.  
Доступна на сайте 1 сентября 2020 г.

5. Lazorishinets VV, Popov VV, Bol'shak AA. Ekzoprotezirovanie voskhodiashchei aorty pri ee poststenoticheskom rasshirenii i korrektsii aortal'nogo stenozu. *Kardiologiya v Belarusi*. 2016;(3):385-89. <https://www.rucont.ru/efd/477774> (In Russ.)
6. Andrus BW, O'Rourke DJ, Dacey LJ, Palac RT. Stability of ascending aortic dilatation following aortic valve replacement. *Circulation*. 2003 Sep 9;108 Suppl 1:II295-99. doi: 10.1161/01.cir.0000087385.63569.79
7. Matsuyama K, Usui A, Akita T, Yoshikawa M, Murayama M, Yano T, Takenaka H, Katou W, Toyama M, Okada M, Sawaki M, Ueda Y. Natural history of a dilated ascending aorta after aortic valve replacement. *Circ J*. 2005 Apr;69(4):392-96. doi: 10.1253/circj.69.392

### Address for correspondence

119049, Russian Federation,  
Moscow, Leninsky pr., 8,  
N.I. Pirogov Municipal Clinical Hospital No1,  
Center for Vascular, X-ray Endovascular Surgery  
and Minimally Invasive Phlebology Unit,  
tel. mobile:+7 985 353 51 90,  
e-mail: [angiodoc@mail.ru](mailto:angiodoc@mail.ru),  
Gubarev Igor' Aleksandrovich

### Information about the authors

Belov Yurii V., MD, Professor, Academician of RAS, Head of the Cardio-aortic Surgery, Russian Research Surgery Center named after Academician B.V.Petrovsky, Moscow, Russian Federation.  
<http://orcid.org/0000-0002-9280-8845>  
Rybakov Kirill N., Cardiovascular Surgeon, N.I. Pirogov Municipal Clinical Hospital No1, Moscow, Russian Federation.  
<https://orcid.org/0000-0002-6530-3382>  
Gubarev Igor' A., Aspirant, Russian Research Surgery Center named after Academician B.V.Petrovsky, Cardiovascular Surgeon, N.I. Pirogov Municipal Clinical Hospital No1, Moscow, Russian Federation.  
<http://orcid.org/0000-0003-3961-5670>  
Salekh Amro Z., PhD, Cardiovascular Surgeon, N.I. Pirogov Municipal Clinical Hospital No1, Moscow, Russian Federation.  
<http://orcid.org/0000-0001-6479-1743>  
Vinokurov Ivan A., PhD, Associate Professor of the Hospital Surgery Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0003-0433-2523>

### Article history

Arrived: 16 January 2020  
Accepted for publication: 27 July 2020  
Available online: 1 September 2020





## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ПОВТОРНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ В ТЕЧЕНИЕ ГОДА ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск,  
Республика Беларусь

**Цель.** Разработать модель прогнозирования развития повторных сердечно-сосудистых событий в течение года после стентирования коронарных артерий на основании данных профиля цитокинов и показателей системы иммунитета у пациентов с инфарктом миокарда.

**Материалы и методы.** Исследование проведено у 23 пациентов с диагнозом инфаркт миокарда, верифицированного по данным коронароангиографии, результатам электрокардиограммы и биохимического анализа крови. Всем пациентам было проведено стентирование симптом-связанных артерий. Оценивали уровни интерлейкинов 4, 6, 8, 10 и 18, фактора некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ), сосудистой адгезионной молекулы sVCAM-1, показателей системы иммунитета (Т- и В-клеточный иммунитет, IgA, IgG, IgM, фагоцитарное число, фагоцитарный индекс лейкоцитов, циркулирующие иммунные комплексы), активность нейтрофильной эластазы и БАПНА-амидазы в сыворотке крови.

**Результаты.** При использовании дискриминантного анализа, «деревьев классификации» выявлено, что возраст, уровень ИЛ-6 и IgG могут применяться в качестве параметров (реперные значения) для отнесения пациентов в группу высокого или низкого риска развития повторных сердечно-сосудистых событий. В частности, в группу высокого риска попадают пациенты старше 52 лет с уровнем ИЛ-6 менее 1,19 пг/мл и более 4,83 пг/мл и уровнем IgG более 9,075 г/л. Неблагополучный исход предсказывается в 100% случаев, благополучный – в 80% случаев, 88,5% – процент правильного прогноза. На основании полученных результатов использования логистической регрессии с последующим ROC-анализом исследуемых факторов разработана модель прогнозирования, которая включает в себя возраст пациентов, уровень ИЛ-6, IgG, циркулирующих иммунных комплексов, количество активных Т-лимфоцитов (CD3+CD4+HLA-DR+), фагоцитарный индекс лейкоцитов. AUC модели (площадь под кривой) – 0,845 (95% ДИ 0,645-1,0), чувствительность – 80%, специфичность – 90,9%.

**Заключение.** Разработанная модель позволяет прогнозировать возникновение у пациентов с инфарктом миокарда повторных сердечно-сосудистых событий в течение года после стентирования коронарных артерий.

*Ключевые слова:* прогнозирование, сердечно-сосудистые события, стентирование, система иммунитета, инфаркт миокарда

**Objective.** To design the model to predict the recurrent cardiovascular events within 1 year including parameters of the cytokine profile and immune system in patients with myocardial infarction after coronary artery stenting.

**Methods.** The patients (n=23) with the diagnosis of myocardial infarction, verified according to coronary angiography, electrocardiogram results and biochemical blood test took part in the study. The stent-application procedure of symptom-related coronary arteries was performed in all symptomatic patients. The levels of interleukins 4, 6, 8, 10 and 18, tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), vascular adhesion molecule sVCAM-1, immune system parameters (T- and B- cell immunity, IgA, IgG, IgM, phagocytic number, phagocytic index of leukocytes, circulating immune complexes), activity of neutrophil elastase and BAPNA-amidase in blood serum were evaluated.

**Results.** Discriminant analysis with «Classification trees» revealed that age, IL-6 level and IgG could be used as parameters (reference values) for assigning patients to the group of high or low risk of recurrent cardiovascular disease. Thus, patients over 52 years old with IL-6 levels less than 1.19 pg/ml and more than 4.83 pg/ml and IgG levels more than 9.075 g/l are at high risk. An unfavorable outcome is predicted in 100% of cases, favorable – in 80% of cases, and 88.5% is the percentage of correct prognosis. Based on the obtained results of logistic regression using with subsequent ROC analysis of the studied factors, the prediction model includes the age of patients, the level of IL-6, IgG, circulating immune complexes, the number of active T-lymphocytes (CD3+CD4+HLA-DR+), and the phagocytic index of leukocytes AUC of the model (area under the curve) = 0.845 (95% CI 0.645-1.0), sensitivity – 80%, specificity – 90.9% was designed.

**Conclusion.** The designed model allows predicting the occurrence of recurrent cardiovascular events in patients with myocardial infarction within 1 year after coronary artery stenting.

*Keywords:* prediction, cardiovascular events, stenting, immune system, myocardial infarction



### Научная новизна статьи

Впервые создана модель прогнозирования повторных сердечно-сосудистых событий в течение года после стентирования коронарных артерий у пациентов с инфарктом миокарда, основанная на определении возраста пациентов, уровня ИЛ-6 и IgG, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), количества активных Т-лимфоцитов (CD3+CD4+HLA-DR+), фагоцитарного индекса лейкоцитов.

### What this paper adds

For the first time, the model for predicting recurrent cardiovascular events within one year in patients with myocardial infarction after coronary artery stenting, based on determining of patient's age, the level of IL-6 and IgG, circulating immune complexes, the number of active T-lymphocytes (CD3+CD4+HLA-DR+), and the phagocytic index of leukocytes has been designed.

### Введение

Сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из самых серьезных и неразрешенных проблем для большинства стран мира с высокой продолжительностью жизни. Эксперты ВОЗ прогнозируют как дальнейший рост сердечно-сосудистых заболеваний, так и увеличение смертности от этой патологии, что обусловлено старением населения, их образом жизни и ростом сопутствующих неинфекционных заболеваний [1].

Республика Беларусь занимает шестое место в мире по заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии, которая остается одной из главных медико-социальных проблем страны [2]. Согласно данным национального статистического комитета, за 2018 год сердечно-сосудистые заболевания выявлены впервые у 313 тыс. человек (3304 на 100 тысяч населения), из которых у 13 350 (141 на 100 тысяч населения) диагностирована одна из форм ишемической болезни сердца (ИБС) – инфаркт миокарда (ИМ), при этом по сравнению с 2017 годом эта цифра выросла в среднем на 1,8% [3]. В связи с тем, что ИМ является одной из основных причин смерти (54% всех смертей в 2018 году) среди трудоспособного населения, проблема своевременной диагностики, первичной и вторичной профилактики данного заболевания является приоритетной задачей для здравоохранения Республики Беларусь [3].

Одной из этиологических причин ИБС является атеросклеротическое поражение артерий, при этом основным механизмом развития острых сердечно-сосудистых событий является дестабилизация атеросклеротической бляшки (АСБ) с последующим ее разрывом или эрозией и образованием тромботических масс, блокирующих кровотоки в симптом-связанной артерии [4].

В настоящий момент в качестве одного из эффективных методов лечения острых сердечно-сосудистых событий признается активная хирургическая тактика, а именно тромбэкстракция и ангиопластика со стентированием симптом-связанной артерии [5]. В то же время

послеоперационные осложнения в ранний послеоперационный период развиваются у 1,7-5% пациентов, а возникновение, в частности, рестеноза стента с лекарственным покрытием, по некоторым данным, может наблюдаться у 5-10% пациентов в течение первых 6 месяцев после проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), что неблагоприятно сказывается на качестве жизни данных пациентов [6]. В качестве одного из независимых факторов риска осложнений ЧКВ стоит рассматривать воспаление, возникающее в ответ на повреждение сосудистой стенки при имплантации стента в коронарную артерию [7].

В последние годы изменилась концепция патогенеза атеросклероза в пользу воспаления сосудистой стенки, где нарушение липидтранспортной системы остается только составной частью, а движущей силой является система иммунитета и эндотелий [8]. В связи с этим происходит поиск новых методов диагностики различных форм ИБС, с помощью которых заболевание может быть обнаружено на ранних стадиях, а также возможно осуществление первичной и вторичной профилактики этой патологии [9]. Так, в работах отечественных и зарубежных ученых [10] показана значимая роль цитокинов как биомаркеров субклинического воспаления в прогрессировании атеросклероза при хронической ИБС, остром коронарном синдроме (ОКС) и в развитии повторных сердечно-сосудистых событий.

Значительный вклад цитокинов в развитие атеросклероза послужил основой для выделения такого понятия, как «мультифокальная» ранимость АСБ. В качестве «распространителей нестабильности» выделяются следующие цитокины: ИЛ-6, ИЛ-18, ФНО- $\alpha$ . Они могут способствовать развитию сосудистого воспаления на значительном удалении от нестабильной бляшки и, соответственно, повышать риск развития атерогенеза и атеротромбоза других сосудистых регионов [10]. Однако уровень циркулирующих цитокинов необязательно отражает их действительную активность, поэтому определение разнонаправленных цитокинов в сочетании с другими показателями, не отражаю-

щими субклиническое воспаление, сможет стать основой для создания новых прогностических моделей развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

**Цель.** Разработать модель прогнозирования развития повторных сердечно-сосудистых событий в течение года после стентирования коронарных артерий на основании данных профиля цитокинов и показателей системы иммунитета у пациентов с инфарктом миокарда.

### Материал и методы

Обследовано 23 пациента мужского пола в возрасте от 43 до 65 лет с диагнозом инфаркта миокарда, которым было проведено стентирование коронарных артерий, а также 26 практически здоровых лиц мужского пола в возрасте от 38 до 60 лет. Клиническое обследование и лечение пациенты проходили на базе кардиологического отделения учреждения здравоохранения «Витебская областная клиническая больница» в период с сентября 2017 г. по октябрь 2018 г., а обследование лиц из контрольной группы было проведено на базе клиники Витебского государственного медицинского университета в период с декабря 2017 г. по май 2018 г. Диагностика ИМ (ОКС с подъемом ST) осуществлялась в соответствии с критериями Европейского общества кардиологов от 2017 г. [11]. Диагноз был верифицирован по данным коронароангиографии, результатов ЭКГ и биохимического анализа крови. У 8 пациентов (34,9%) был верифицирован не Q-ИМ левого желудочка переднее-перегородчатой области, у 15 пациентов (65,2%) – Q-ИМ левого желудочка (у 10 пациентов – ИМ нижней стенки, у 4 пациентов – ИМ передне-перегородчатой области, у 1 пациента – ИМ задне-базальных отделов). Все ИМ относились к 1 типу – спон-

танному ИМ. Тяжесть сердечной недостаточности определялась согласно функциональной классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов. Сердечная недостаточность 1-й степени выявлена у 22 пациентов (95,6%), 2-й степени – у 1 пациента (4,4%).

Критерии исключения из исследования следующие: верифицированные онкологические, гематологические заболевания; сахарный диабет 1-го и 2-го типа; острые и прогрессирующие заболевания печени и почек; обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; тяжелые нарушения ритма и проводимости (AV-блокада 2-3 степени, фибрилляция предсердий, экстрасистолия высокой градации); сердечная недостаточность III-IV ФК; врожденные и приобретенные пороки сердца; облитерирующий атеросклероз нижних конечностей; фракция выброса левого желудочка по данным УЗИ менее 50%; хроническая венозная недостаточность с тромбозами и тромбофлебитами; клинические проявления заболеваний щитовидной железы; системные заболевания соединительной ткани; лица, на момент осмотра злоупотребляющие алкоголем и курящие.

В таблице 1 отражены клинические параметры, выявленные у обследованных пациентов.

Лечение пациентов проводилось согласно клиническому протоколу диагностики и лечения ОКС с и без подъема сегмента ST, нестабильной стенокардией (Приложение 2 к постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 06.06.2017 №59). Средний срок госпитализации в стационаре составил  $12 \pm 3$  суток, что приходится на острейший и острый период развития инфаркта миокарда, в дальнейшем осуществлялась реабилитация пациентов в учреждении здравоохранения «Витебский областной клинический кардиологический центр» на протяжении не менее 14 суток.

Таблица 1

#### Клиническая характеристика в обследованных группах

Показатели	Значения в группе с ИМ, n=23	Значения в контрольной группе, n=26	p
Возраст, лет, $M \pm \sigma$	$57,1 \pm 10,2$	$47 \pm 7,3$	0,056
Индекс массы тела, $кг/м^2$ , $M \pm \sigma$	$25,26 \pm 2,4$	$24,97 \pm 0,87$	0,073
Длительность стенокардии, лет	$0,5 \pm 0,15$	–	–
Длительность артериальной гипертензии, лет	$2,0 \pm 1,8$	–	–
Однососудистое поражение коронарных артерий, n (%)	14 (60,8%)	–	–
Двухсосудистое поражение коронарных артерий, n (%)	8 (34,7%)	–	–
Трёхсосудистое поражение коронарных артерий, n (%)	1 (4,3%)	–	–
Поражение правой коронарной артерии, n (%)	17 (73,9%)	–	–
Поражение передней межжелудочковой артерии, n (%)	13 (56,5%)	–	–
Поражение огибающей артерии, n (%)	12 (52,1%)	–	–
Баллы по шкале Syntaxscore I, $M \pm \sigma$	$8,5 \pm 3,4$	–	–

Забор крови проводили после двенадцати-часового голодания утром из *v. ulnaris* в первые сутки госпитализации и на 12-14-е сутки. Кровь центрифугировали при 10000 об./мин. 10-15 минут. Полученную сыворотку хранили в морозильной камере при  $-20^{\circ}\text{C}$  не более 12 месяцев до проведения исследования.

Определение уровня интерлейкинов 4, 6, 8, 10 и 18, фактора некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ), сосудистой адгезионной молекулы sVCAM-1 проводилось на базе научно-исследовательской лаборатории ВГМУ, согласно инструкциям по применению производителей цитокинов (компания Вектор-Бест (РФ) и Cloud-CloneCorp (США) для sVCAM-1), активность нейтрофильной эластазы и БАПНА-амидазы в сыворотке крови определяли по соответствующим методикам [12]. Оценка показателей системы иммунитета (Т- и В-клеточный иммунитет, IgA, IgG, IgM, фагоцитарное число, фагоцитарный индекс, ЦИК) проводилась согласно общепринятой методике [13].

Коронарография выполнялась в отделении рентгенэндоваскулярной хирургии учреждения здравоохранения «Витебская областная клиническая больница» на ангиографах Infinix VF-I (Toshiba), AXIOM dFA (Siemens).

### Статистика

База данных была создана в программе EXCEL.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакетов программ STATISTICA v.10.0 (лицензия STA999K347156W) и MedCalc 15.8. Были использованы следующие статистические методы:

– параметрические методы: оценка среднего значения и стандартного отклонения;

– непараметрические методы: расчет значимости различий в независимых группах наблюдения по критерию Манна-Уитни, в за-

висимых группах – по критерию Уилкоксона; – дискриминантный анализ с пошаговым включением;

– иерархический анализ методом «деревьев классификации», методом CART;

– логистический регрессионный анализ для бинарной переменной;

– ROC-анализ.

Для всех видов анализа результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Профиль цитокинов и уровень протеолитических ферментов у обследованных пациентов отображены в таблице 2.

На рисунке 1 представлены показатели профиля цитокинов и протеолитических ферментов спустя 12-14 суток госпитализации (перед выпиской из стационара). Статистически значимые различия по критерию Уилкоксона были получены только по уровню ИЛ-6 ( $p=0,017$ ), ИЛ-10 ( $p < 0,001$ ).

Результаты исследования показателей системы иммунитета отображены в таблице 3.

На рисунке 2 представлены показатели системы иммунитета на 12-14-е сутки госпитализации. Различия по сравнению с первыми сутками также оценивались по критерию Уилкоксона.

Выявлено, что у пациентов при повторном заборе крови спустя 12-14 дней статистически значимо увеличивался уровень всех исследуемых иммуноглобулинов (IgA,  $p=0,014$ ; IgM,  $p=0,012$ ; IgG,  $p=0,03$ ) и В-лимфоцитов ( $p=0,04$ ).

Спустя 12 месяцев был произведен опрос пациентов на предмет возобновления симптомов ИБС и/или появления новых симптомов (боли за грудиной, перебои в работе сердца, одышка, повышенное АД) и повторной госпитализации в стационар по поводу основного заболевания. Пациенты ответили на все предложенные вопросы (таблица 4).

Таблица 2

**Профиль цитокинов и уровень протеолитических ферментов у обследованных пациентов в 1-е сутки госпитализации**

Параметр	Значения в группе с		Критерий Колмогорова-Смирнова для обеих групп
	ИМ, $M \pm \sigma$	Значения в контрольной группе, $M \pm \sigma$	
ИЛ-4, пг/мл	$0,63 \pm 0,43$	$0,53 \pm 0,32$	$0,158 p > 0,2$
ИЛ-6, пг/мл	$8,54 \pm 5,4$	$1,03 \pm 0,78$	$0,246 p = 0,1$
ИЛ-8, пг/мл	$18,824 \pm 8,3$	$10,12 \pm 2,3$	$0,278 p = 0,1^*$
ИЛ-10, пг/мл	$2,74 \pm 0,85$	$3,25 \pm 1,35$	$0,286 p = 0,1^*$
ИЛ-18, пг/мл	$194,81 \pm 107,3$	$221,23 \pm 54,7$	$0,156 p > 0,2$
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	$13,423 \pm 5,83$	$8,45 \pm 3,67$	$0,251 p = 0,1$
sVCAM-1, пг/мл	$44,919 \pm 16,76$	$36,79 \pm 9,4$	$0,114 p > 0,2$
Эластаза, пкат	$0,527 \pm 0,223$	$0,456 \pm 0,226$	$0,154 p > 0,2$
БАПНА-амидаза, пкат	$1,82 \pm 0,959$	$1,193 \pm 0,65$	$0,123 p > 0,2$

Примечание: \* – при исключенных выскакивающих значениях.

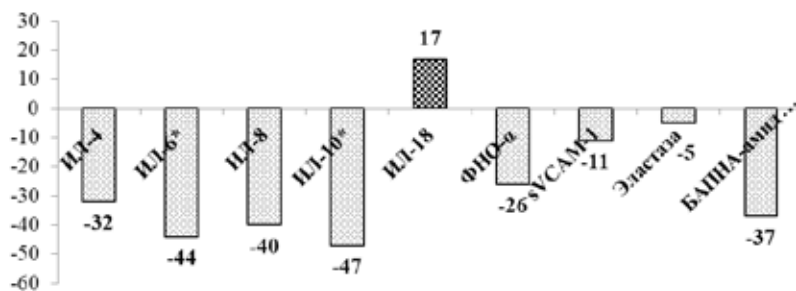


Рис. 1. Профиль цитокинов и уровень протеолитических ферментов у обследованных пациентов с ИМ на 12-14-е сутки госпитализации в сравнении с 1-ми сутками госпитализации, %.

Примечание: \* – p<0,05.

Таблица 3

Показатели системы иммунитета у обследованных пациентов в 1-е сутки госпитализации

Параметр	Значение в группе с ИМ, М±σ	Значение в контрольной группе, М±σ	р
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	9,83±2,89	6,7±2,34	<0,001
Лимфоциты, %	24,0±10,0	35±4,1	0,001
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	2,28±0,97	2,749±0,45	0,026
Т-лимфоциты общие (CD3 <sup>+</sup> ), %	46,28±5,31	56,84±8,2	<0,001
Т-лимфоциты общие (CD3 <sup>+</sup> ), 10 <sup>9</sup> /л	0,95±0,11	1,36±0,25	<0,001
Т-лимфоциты активные (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> ), %	27,76±4,33	27,5±5,45	>0,05
Т-лимфоциты активные (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> ), 10 <sup>9</sup> /л	0,569±0,08	0,679±0,06	>0,05
Т-хелперы (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> ), %	27,04±4,45	29,06±3,47	>0,05
Т-хелперы (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> ), 10 <sup>9</sup> /л	0,553±0,086	0,473±0,076	>0,05
Т-супрессоры (CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> ), %	19,23±4,39	21,6±5,67	>0,05
Т-супрессоры (CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> ), 10 <sup>9</sup> /л	0,395±0,088	0,415±0,085	>0,05
Иммунорегуляторный индекс (ИРИ)	1,57±0,73	1,85±0,56	>0,05
В-лимфоциты (CD19 <sup>+</sup> ), %	17,31±5,62	21±2	0,03
В-лимфоциты (CD19 <sup>+</sup> ), 10 <sup>9</sup> /л	0,31±0,095	0,41±0,9	>0,05
IgA, г/л	2,12±0,93	2,59±0,26	0,045
IgM, г/л	0,73±0,33	1,14±0,3	0,04
IgG, г/л	9,91±2,23	13,66±3,4	0,035
ЦИК, ед.	78,61±31,36	49,3±14,6	0,038
Фагоцитарный индекс, %	73±12,05	71,49±4,7	>0,05
Фагоцитарное число, ед.	11,54±3,04	9,86±1,5	>0,05

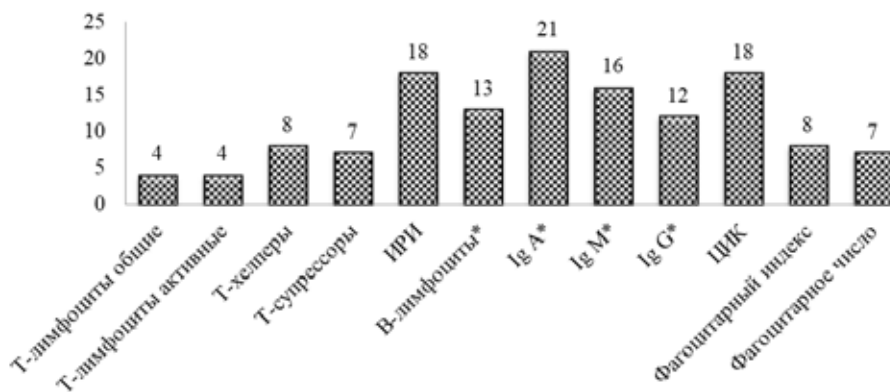


Рис. 2 Изменение показателей системы иммунитета на 12-14-е сутки в сравнении с 1-ми сутками госпитализации у обследованных пациентов с ИМ, %.

Примечание: \* – p<0,05.

Таблица 4

**Результаты опроса оперированных пациентов спустя 12 месяцев после выписки**

Параметр	Повторная госпитализация	Боли за грудиной (стенокардия)	Перебои в работе сердца (аритмия)	Одышка	Повышенное АД
Количество пациентов, n (%)	5 (21,7%)	12 (52,1%)	6 (26%)	4 (17,3%)	8 (34,7%)
Госпитализированные пациенты, n (% от пациентов с жалобами)		5 (71,4%)	4 (66,7%)	4 (100%)	4 (50%)

На основании полученных данных был проведен дискриминантный анализ для выявления показателей, которые можно использовать для создания предполагаемой модели прогнозирования развития повторных сердечно-сосудистых событий в течение первого года после стентирования коронарных артерий. Таким образом, все пациенты были распределены на две группы: в группу 1 (неблагополучие) вошли пациенты, которые были повторно госпитализированы по причине обострения кардиальной патологии, и группа 2 (благополучие) была представлена пациентами с благополучным течением на протяжении года. Отбор переменных производился методом пошагового включения. Полученные данные представлены в таблице 5.

Полученные результаты не определяют фагоцитарный индекс лейкоцитов в качестве статистически значимой переменной для предполагаемой модели по критерию F (Фишера), однако при ее исключении доля правильно предсказанных пациентов с предполагаемым развитием повторных сердечно-сосудистых событий значительно сокращается. При включении данного показателя в модель выявляются 80% неблагоприятных исходов и 90% благоприятных исходов, 85,71% – процент правильного прогноза.

Для поиска алгоритма принятия решения об отборе пациентов, нуждающихся в усиленном наблюдении после ЧКВ и стентирования на основе данных дискриминантного анализа

было создано т.н. «дерево классификации» представленное на рисунке 3. В качестве типа ветвления, представляющего концептуально простой подход, реализован алгоритм одномерного ветвления по методу CART (Classification And Regression Trees). Для построения деревьев классификации, осуществлялся полный перебор всех возможных вариантов одномерного ветвления. В качестве меры неоднородности использован метод Джинни. Стоимости ошибок были выбраны равные для обеих групп наблюдения.

Полученные результаты определяют возраст, уровень ИЛ-6 и IgG в качестве параметров (реперные значения) для отнесения пациентов в группу высокого или низкого риска развития повторных сердечно-сосудистых событий. В частности, в группу высокого риска попадают пациенты старше 52 лет с уровнем ИЛ-6 менее 1,19 пг/мл и более 4,83 пг/мл и уровнем IgG более 9,075 г/л. Неблагополучный исход предсказывается в 100% случаев, благополучный – в 80% случаев, 88,5% – процент правильного прогноза.

Для построения модели прогнозирования была выполнена логистическая регрессия с составлением специальной формулы для расчета результатов.

$$Y = \exp(-14,26 + 0,239 * X_1 + 0,11 * X_2 - 0,006 * X_3 + 0,0067 * X_4 - 0,13 * X_5 + 0,22 * X_6) / (1 + \exp(-14,26 + 0,239 * X_1 + 0,11 * X_2 - 0,006 * X_3 + 0,0067 * X_4 - 0,13 * X_5 + 0,22 * X_6)),$$

где  $X_1$  – возраст пациентов, лет;  $X_2$  – количе-

Таблица 5

**Результаты поиска параметров для модели прогнозирования на основе дискриминантного анализа**

	Итоги анализа дискриминантных функций (инфаркт миокарда) Шаг 6, Переменных в модели: 6; Группирующий: Результат отдаленный (2 гр.) Лямбда Уилкса: ,12514 прил. F (6,11)=12,817 p<0,0002					
	Уилкса Лямбда	Частная Лямбда	F-исключ. (1,11)	p-уров.	Толер.	1-толер. (R-кв.)
Возраст, лет	0,793	0,157	58,75	0,00001	0,166	0,833
IgG, 2-й забор (12-14-е сутки), г/л	0,292	0,427	14,75	0,0027	0,269	0,73
ИЛ-6, 2-й забор, пг/мл	0,431	0,29	26,89	0,0003	0,161	0,838
Фагоцитарный индекс лейкоцитов, 2-й забор, %	0,17	0,735	3,951	0,072	0,461	0,538
T-лимфоциты активные (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> ), 2-й забор, %	0,231	0,540	9,349	0,01	0,324	0,675
ЦИК, 2 забор, усл. ед.	0,201	0,613	6,753	0,024	0,356	0,643

ство активных Т-лимфоцитов (CD3+CD4+HLA-DR+),  $10^9/л$ ; X3 – фагоцитарный индекс лейкоцитов, %; X4 – количество циркулирующих иммунных комплексов, единиц; X5 – уровень ИЛ-6 в пг/мл; X6 – уровень IgG в г/л.

Неблагополучный исход предсказывается в 80% случаев, благополучный – в 81,8% случаев, 80,6% – процент правильного прогноза.

На основании данных логистической регрессии была построена ROC-кривая предполагаемой модели (рисунок 4).

AUC (площадь под кривой) – 0,845 (95% ДИ 0,645-1,0), чувствительность – 80%, специфичность – 90,9%,  $p=0,038$ . В качестве точки отсечения, рассчитанной по минимальному значению абсолютной разницы между специфичностью и чувствительностью, было выбрано значение, равное 0,463. Пациенты, имеющие расчетные значения по логистической регрессии выше указанной точки, были отнесены к группе повышенного риска повторной госпитализации (неблагополучная группа).

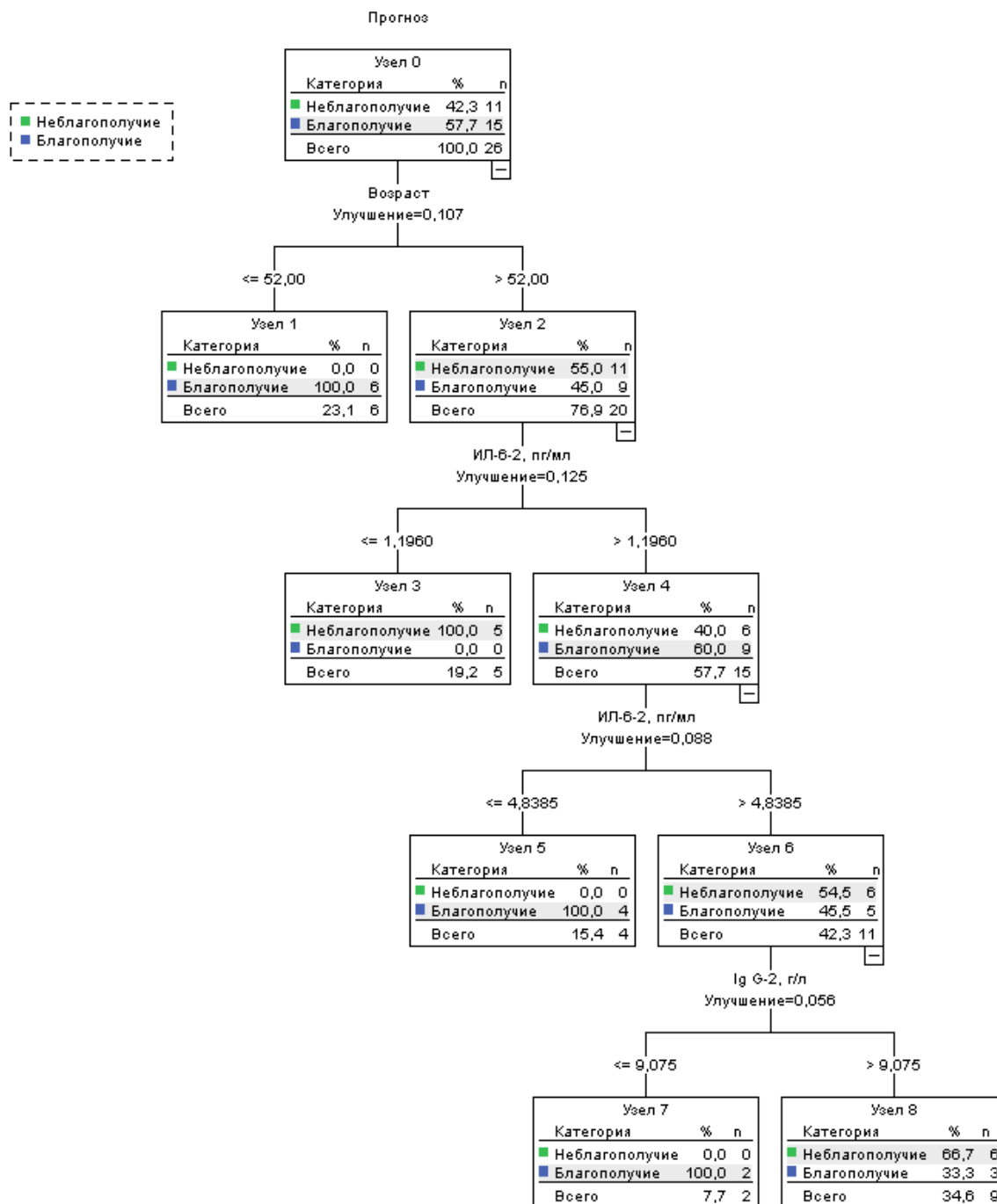


Рис. 3. «Дерево классификации» для выявления пациентов с высоким риском осложнений в течение первого года после стентирования коронарных артерий.

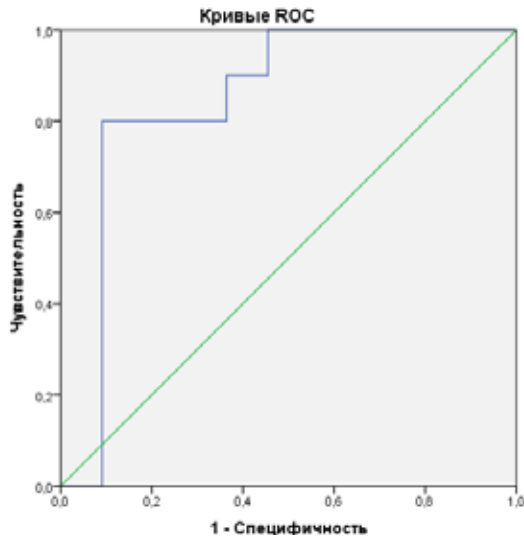


Рис. 4. ROC-кривая итоговой модели прогнозирования.

### Обсуждение

Процедура ЧКВ с последующим стентированием на протяжении последних лет является эффективным методом реваскуляризации миокарда при внезапно возникшем тромбозе в той или иной коронарной артерии. Данная манипуляция не только восстанавливает кровоток в ишемизированном миокарде, но и значительно снижает концентрацию провоспалительных цитокинов, которые способствуют избыточному повреждению кардиомиоцитов [10]. Так, по результатам исследований Л.Н. Слатовой было выявлено значительное снижение, практически до референсных значений, уровня провоспалительных цитокинов (кроме ФНО- $\alpha$ ) спустя 10 суток после проведения ЧКВ [10]. С другой стороны, по данным D. E. Monopoli с соавт. [10], признаки субклинического воспаления сохраняются после проведения ЧКВ, а исходно высокий уровень провоспалительных цитокинов СРБ и ИЛ-6 способствует увеличению риска рестеноза и/или тромбоза стентов [10]. По нашим данным, уровень всех провоспалительных цитокинов (за исключением ИЛ-18) снижался спустя 12-14 суток, однако статистически достоверные результаты были получены только по уровню ИЛ-6 и ИЛ-10, поэтому субклиническое воспаление в той или иной степени активности, вероятно, сохраняется, что согласуется с выше представленными данными литературы.

Одним из наиболее эффективных «методов» лечения тех или иных форм ИБС является первичная и, наиболее часто, вторичная профилактика этих патологий, позволяющая своевременно оказать необходимую специализированную помощь пациентам в зависимости от ситуации [14]. Существующие шкалы (TIMI-score-STEMI;

PURSUIT; TIMI-score-non STEMI; CADILLAC; GRACE; PAMI risk score; PEKOPD 1-2-3; CRUSADE; SYNTAX score; BCIS-1 Myocardial Jeopardy score и др.) демонстрируют различную прогностическую мощь при оценке риска развития фатальных событий и повторного ИМ в разные сроки от момента госпитализации пациентов [10]. При этом нами найдено только 5 прогностических шкал (FRISC 2011 г, KEMScore 2011 г., модель А.В. Паниной 2013 г., модель А.В. Шмидта с соавт. 2014 г., модель Л.Н. Слатовой 2016 г.) [10, 15], учитывающих наличие тех или иных цитокинов, хотя по результатам многочисленных исследований выявлена положительная слабая корреляционная связь между баллами по шкалам CADILLAC и СРБ, ИЛ-8; GRACE и ИЛ-12; PAMI и ИЛ-12, СРБ, что говорит о применимости данных цитокинов в прогностических шкалах [10]. Необходимо отметить, что диагностическая значимость моделей, включающих цитокины, является самой высокой среди всех остальных шкал, так как специальный критерий ROC-анализа (программы математического моделирования) – AUC в этих моделях был более 0,85, что считается хорошим результатом для статистического моделирования.

По нашим данным предлагаемая модель, включающая возраст, цитокин ИЛ-6, а также другие иммунологические параметры (ЦИК, Т-лимфоциты активные (CD3+CD4+HLA-DR+), фагоцитарный индекс лейкоцитов, IgG), имеет AUC=0,845, что определяется в качестве «хорошей» модели для прогнозирования, при этом модель не требует значительных финансовых затрат, т.к. показатели системы иммунитета, представленные в модели, включены в рутинную практику, а определение ИЛ-6 не повышает в значительной степени стоимость исследования на одного пациента (не более 5 BYN).

### Заключение

Разработанная модель логистической регрессии с использованием уровня ИЛ-6, IgG, циркулирующих иммунных комплексов, количества Т-лимфоцитов активных (CD3+CD4+HLA-DR+), фагоцитарного индекса лейкоцитов и возраста пациентов позволяет прогнозировать возникновение повторных сердечно-сосудистых событий в течение 12 месяцев у пациентов после ЧКВ и стентирования коронарных артерий. Чувствительность модели составляет 80%, специфичность – 90,9%, ( $p=0,038$ ). Мощь модели охватывает 84,5% наблюдений, AUC модели (площадь под кривой) – 0,845 (95% ДИ 0,645-1,0).



### Финансирование

Работа выполнена в рамках инициативной темы «Оценка системы иммунитета и протеолитической активности сыворотки крови при атеросклерозе», № государственной регистрации 20181032.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

### Этические аспекты.

#### Одобрение комитета по этике

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Витебского государственного медицинского университета, протокол № 1 от 15.02.2017 г.

### ЛИТЕРАТУРА

1. 10 ведущих причин смерти за 2016 год [Электронный ресурс]. *Информ Бюл ВОЗ* [дата обращения: 2019 Ноябрь 20]. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Беларусь – на шестом месте по смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в мире [Электронный ресурс] [дата обращения: 2019 Ноябрь 20]. Available from: <https://thinktanks.by/publication/2017/05/21/belarus-na-shestom-meste-po-smertnosti-ot-serdechno-sosudistykh-zabolevaniy-v-mire.html>
3. Сеть, кадры организаций здравоохранения и заболеваемость населения в Республике Беларусь за 2018 год [Электронный ресурс]. *Нац стат кабинет Респ Беларусь* [дата обращения: 2019 Ноябрь 20]. Available from: [https://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/solialnaya-sfera/zdravooohranenie\\_2/publikatsii\\_3/index\\_7296/](https://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/solialnaya-sfera/zdravooohranenie_2/publikatsii_3/index_7296/)
4. Libby P, Pasterkamp G. Requiem for the “vulnerable plaque”. *Eur Heart J*. 2015 Nov 14;36(43):2984-87. doi: 10.1093/eurheartj/ehv349
5. Плечев ВВ, Рисберг РЮ, Бузаев ИВ, Олейник БА, Харасова АФ. Осложнения чрескожных коронарных вмешательств (современное состояние проблемы). *Мед Вестн Башкортостана*. 2016;11(6):102-108. [https://mvb-bsmu.ru/files/journals/6\\_2016.pdf](https://mvb-bsmu.ru/files/journals/6_2016.pdf)
6. Cassese S, Byrne RA, Tada T, Pinieck S, Joner M, Ibrahim T, King LA, Fusaro M, Laugwitz KL, Kastrati A. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. *Heart*. 2014 Jan;100(2):153-59. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304933
7. Орехова ЮН, Иванченко ДН, Дорофеева НП, Мартиросов ВЮ. Информативность маркеров системного воспаления у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца: влияние симптомов депрессии и рестеноза в анамнезе. *Мед Вестн Юга России*. 2018;9(1):70-79. doi: 10.21886/2219-8075-2018-9-1-70-79
8. Flego D, Liuzzo G, Weyand CM, Crea F. Adaptive Immunity Dysregulation in Acute Coronary Syndromes: From Cellular and Molecular Basis to Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Nov 8;68(19):2107-17. doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.036

9. Peripheral arterial diseases are «a window into cardiovascular health». European Society of Cardiology. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) – part 1 [Электронный ресурс] [дата обращения: 2020 Апрель 04]. Available from: <https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/ESC-Congress/Congress-resources/Congress-news/peripheral-arterial-diseases-are-a-window-into-cardiovascular-health>

10. Прудников АР, Щупакова АН. Мультифокальный атеросклероз – один из главных факторов риска, ускоряющий развитие острых сердечно-сосудистых событий. *Мед Акад Журн*. 2018;18(2):29-42. doi: 10.17816/MAJ18229-42. <https://elibrary.ru/item.asp?id=35664244&>

11. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevans JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P. Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017. *Рос Кардиол Журн*. 2018;23(5):103-58. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-103-158

12. Прищепенко ВА. Ферментативные активности сыворотки крови для диагностики и дифференциальной диагностики хронических диффузных заболеваний печени. *Вестн ВГМУ*. 2019;18(4):46-59. doi.org/10.22263/2312-4156.2019.4.46

13. Новиков ДК, Новиков ПД, Янченко ВВ. Методы определения Т- и В-лимфоцитов диагностикумами на основе моноклональных антител (инструкция на метод). *Имунопатология, Аллергология, Инфектология*. 2000;(2):31-33. <http://www.immunopathology.com/ru/article.php?carticle=449>

14. Xu H, Zou J, Ye X, Han J, Gao L, Luo S, Wang J, Huang C, Yan X, Dai H. Impacts of clinical pharmacist intervention on the secondary prevention of coronary heart disease: a randomized controlled clinical study. *Front Pharmacol*. 2019 Oct 8;10:1112. doi: 10.3389/fphar.2019.01112. eCollection 2019.

15. Backus BE, Six AJ, Kelder JH, Gibler WB, Moll FL, Doevendans PA. Risk scores for patients with chest pain: evaluation in the emergency department. *Curr Cardiol Rev*. 2011 Feb;7(1):2-8. doi: 10.2174/157340311795677662

### REFERENCES

1. The top 10 causes of death 2016. [Elektronnyi resurs]. *Inform Biul VOZ* [data obrashcheniia: 2019 Noiab 20]. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (In Russ.)
2. Belarus' – na shestom meste po smertnosti ot serdechno-sosudistykh zabolevanii v mire [Elektronnyi resurs] [data obrashcheniia: 2019 November 20]. Available from: <https://thinktanks.by/publication/2017/05/21/belarus-na-shestom-meste-po-smertnosti-ot-serdechno-sosudistykh-zabolevaniy-v-mire.html> (In Russ.)
3. Set', kadry organizatsii zdravookhraneniia i zabolevaemost' naseleniia v Respublike Belarus' za 2018 god [Elektronnyi resurs]. *Nats stat kabinet Resp Belarus'* [data obrashcheniia: 2019 November 20]. Available from: [https://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/solialnaya-sfera/zdravooohranenie\\_2/publikatsii\\_3/index\\_7296/](https://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/solialnaya-sfera/zdravooohranenie_2/publikatsii_3/index_7296/) (In Russ.)
4. Libby P, Pasterkamp G. Requiem for the “vulnerable plaque”. *Eur Heart J*. 2015 Nov 14;36(43):2984-

87. doi: 10.1093/eurheartj/ehv349

5. Plechev VV, Risberg RYu, Buzaev IV, Oleinik BA., Kharasova AF. Complications of percutaneous coronary interventions. *Med Vestn Bashkortostana* 2016;11(6):102-108. [https://mvb-bsmu.ru/files/journals/6\\_2016.pdf](https://mvb-bsmu.ru/files/journals/6_2016.pdf) (In Russ.)

6. Cassese S, Byrne RA, Tada T, Piniello S, Joner M, Ibrahim T, King LA, Fusaro M, Laugwitz KL, Kastrati A. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography. *Heart*. 2014 Jan;100(2):153-59. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304933

7. Orekhova IN, Ivanchenko DN, Dorofeeva NP, Martirosov VY, Shlyk SV. Informativeness of markers of systemic inflammation in patients with stable ischemic heart disease: influence of depressive symptoms and restenosis in anamnesis. *Med Vestn Iuga Rossii*. 2018;9(1):70-79. doi: 10.21886/2219-8075-2018-9-1-70-79 (In Russ.)

8. Flego D, Liuzzo G, Weyand CM, Crea F. Adaptive immunity dysregulation in acute coronary syndromes: from cellular and molecular basis to clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Nov 8;68(19):2107-17. doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.036

9. Peripheral arterial diseases are «a window into cardiovascular health». European Society of Cardiology. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) – part 1 [Электронный ресурс] [дата обращения: 2020 Апр 04]. Available from: <https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/ESC-Congress/Congress-resources/Congress-news/peripheral-arterial-diseases-are-a-window-into-cardiovascular-health>

10. Prudnikov AR, Shchupakova AN. Multifocal atherosclerosis is one of the major risk factors that accelerates the development of acute cardiovascular events. *Med Akad Zhurn*. 2018;18(2):29-42. doi: 10.17816/MAJ18229-42. <https://elibrary.ru/item.asp?id=35664244&> (In Russ.)

11. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevanos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *ROS Kardiolog Zhurn*. 2018;23(5):103-58. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-103-158

12. Pryshchepenka VA. Blood serum enzymatic activities for the diagnosis and differential diagnosis of chronic diffuse liver diseases. *Vestn VGMU*. 2019;18(4):46-59. doi.org/10.22263/2312-4156.2019.4.46 (In Russ.)

13. Novikov DK, Novikov PD, Yanchenko VV. The methods of T and B-lymphocytes determination using the particles coupled with monoclonal antibodies. *Immunopatologiya, Allergologiya, Infektologiya*. 2000;(2):31-33. <http://www.immunopathology.com/ru/article.php?article=449> (In Russ.)

14. Xu H, Zou J, Ye X, Han J, Gao L, Luo S, Wang J, Huang C, Yan X, Dai H. Impacts of clinical pharmacist intervention on the secondary prevention of coronary heart disease: a randomized controlled clinical study. *Front Pharmacol*. 2019 Oct 8;10:1112. doi: 10.3389/fphar.2019.01112. eCollection 2019.

15. Backus BE, Six AJ, Kelder JH, Gibler WB, Moll FL, Doevendans PA. Risk scores for patients with chest pain: evaluation in the emergency department. *Curr Cardiol Rev*. 2011 Feb;7(1):2-8. doi: 10.2174/157340311795677662

#### Адрес для корреспонденции

210009, Республика Беларусь,  
г. Витебск, пр. Фрунзе, д. 27,  
Витебский государственный  
медицинский университет,  
кафедра внутренних болезней,  
тел. моб.: +375 29 515-80-15,  
e-mail: prudnikov92@yandex.ru,  
Прудников Александр Русланович

#### Сведения об авторах

Прудников Александр Русланович, ассистент кафедры внутренних болезней, Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0000-0001-9458-0867>

Шупакова Алина Николаевна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0000-0003-1285-7709>

Коробов Геннадий Дмитриевич, к.м.н., доцент учебного центра практической подготовки и симуляционного обучения, Витебский государственный университет, г. Витебск, Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0000-0001-6878-7573>

#### Информация о статье

Поступила 2 марта 2020 г.

Принята в печать 27 июля 2020 г.

Доступна на сайте 1 сентября 2020 г.

#### Address for correspondence

210009, Republic of Belarus,  
Vitebsk, Frunze Ave., 27,  
Vitebsk State Medical University,  
Department of Internal Diseases  
tel. +375 029 515-80-15,  
e-mail: prudnikov92@yandex.ru  
Prudnikov Alexander R.

#### Information about the authors

Prudnikov Alexander R., Assistant of the Department of Internal Diseases, Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0001-9458-0867>

Shchupakova Alina N., MD, Professor of the Department of Internal Diseases, Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0002-7938-0610>

Korobov Gennadii D., PhD, Associate Professor of the Training Center for Practical Training and Simulation Training, Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0001-6878-7573>

#### Article history

Arrived: 2 March 2020

Accepted for publication: 27 July 2020

Available online: 1 September 2020

Е.В. МУШЕНКО<sup>1,2</sup>, Ю.В. АВДОСЬЕВ<sup>1</sup>, А.М. ТИЩЕНКО<sup>1</sup>,  
Р.М. СМАЧИЛО<sup>1,2</sup>, Ю.В. ИВАНОВА<sup>2</sup>



## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ ПСЕВДОАНЕВРИЗМ

Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины<sup>1</sup>,  
Харьковский национальный медицинский университет<sup>2</sup>, г. Харьков,  
Украина

**Цель.** Оптимизация хирургической тактики при висцеральных псевдоаневризмах путем использования индивидуализированной тактики лечения, а также применения комбинированных методов их оперативного лечения.

**Материал и методы.** В исследование включены 35 пациентов с висцеральными псевдоаневризмами. Локализация в селезеночной артерии выявлена у 20 человек (57,2%), в общей печеночной артерии – у 8 пациентов (22,8%), в верхней или нижней панкреатодуоденальной артерий – в 5 наблюдениях (14,3%), в верхней брыжеечной артерии – в 2 случаях (5,7%). Асимптомное течение отмечено у 17 пациентов (48,6%), в то время как у остальных 18 человек (51,4%) отмечено симптомное течение заболевания. Для диагностики локализации псевдоаневризм использованы традиционные методы медицинской визуализации, а также ангиография, которая использована в качестве лечебно-диагностической процедуры.

**Результаты.** Полный технический успех эндоваскулярных вмешательств был достигнут у 20 пациентов (57,1%), частичный – в 15 наблюдениях (42,9%), что потребовало применения комбинированных вмешательств. Отсутствие технического успеха рентгенхирургических операций было связано с невозможностью внутрисосудистого доступа к поврежденной артерии либо артериям, питающим псевдоаневризму, к ее шейке, сомнением в кровоснабжении органов, которые питает поврежденная артерия, после ее эндоваскулярной окклюзии, а также большими размерами псевдоаневризмы. Частичным успехом в этом случае считали уменьшение интенсивности кровотечения либо временный гемостаз, которые позволяли выполнить вмешательство из традиционного доступа. Осложнения отмечены у 12 пациентов (34,3%) указанной группы. При этом тяжелые осложнения выявлены у 6 человек (17,1%). Летальность составила 11,4%.

**Заключение.** Эндоваскулярные вмешательства должны рассматриваться в качестве опции первой линии хирургического лечения пациентов с висцеральными псевдоаневризмами. При техническом неуспехе или частичном техническом успехе комбинированное оперативное пособие с применением рентгенэндохирургической техники и традиционного оперативного вмешательства позволяет добиться приемлемых результатов лечения данной категории пациентов.

*Ключевые слова:* висцеральные псевдоаневризмы, кровотечение, интервенционная радиология, ангиография, рентгенэндоваскулярное лечение, комбинированные операции

**Objective.** Optimization of surgical treatment of visceral pseudoaneurysms (PA) by means of using individualized treatment tactics and combined methods for their surgical treatment.

**Methods.** The treatment results of patients (n=35) with visceral PA are presented in the article. Localization of PA in the splenic artery was detected in 20 patients (57.2%), in the common hepatic artery – in 8 patients (22.8%), in the superior or inferior pancreaticoduodenal artery – in 5 cases (14.3%), in the superior mesenteric artery – in 2 cases (5.7%). The asymptomatic course of PA was observed in 17 patients (48.6%), while the remaining 18 patients (51.4%) had a symptomatic course of the disease. Diagnostics of PA localization included traditional methods of medical visualization and angiography, which is used as a diagnostic and treatment procedure.

**Results.** Complete technical success after endovascular therapy was achieved in 20 patients (57.1%), partial – in 15 cases (42.9%), that required the use of combined interventions. The reasons of technical failure of X-ray operations were associated with the impossibility of intravascular access to the damaged artery or arteries or access to the neck of the PA, the doubt about the organ blood supply that the damaged artery after its endovascular occlusion supports, and with the large size of the PA. Partial success in this case was considered to be a decrease of the intensity of bleeding or temporary hemostasis, which made it possible to perform the intervention from the traditional approach. Morbidity rate was 34.3% (20 patients). Severe complications were identified in 6 patients (17.1%). Mortality rate was 11.4%.

**Conclusion.** Endovascular interventions should be considered as an option for the first line surgical treatment of patients with visceral PA. In case of technical failure or partial technical success, the combined surgical aid with using of X-ray endosurgical treatment and traditional surgical intervention are required to achieve acceptable results of treatment of these patients.

*Keywords:* visceral pseudoaneurysms, hemorrhage, interventional radiology, angiography, endovascular treatment, combined operations



### Научная новизна статьи

Выявлено, что, несмотря на высокую эффективность топической диагностики висцеральных псевдоаневризм, полный технический успех эндоваскулярных вмешательств при их лечении достигнут только в 57,1% случаев. В остальных наблюдениях достигнут частичный технический успех. Комбинированные вмешательства при висцеральных псевдоаневризмах являются высокоэффективными, позволяя достичь уровня летальности 11,4% при уровне осложнений 34,3%.

### What this paper adds

It has been found that despite the high efficiency of the topical diagnostics of visceral pseudoaneurysms, the complete technical success of endovascular interventions was achieved only in 57.1% of cases. In the rest cases partial technical success was achieved. Combined interventions for visceral pseudoaneurysms are highly effective, and allow achieving an acceptable mortality rate of 11.4%, with morbidity rate of 34.3%.

### Введение

Висцеральные артериальные аневризмы и псевдоаневризмы (ПА) являются редким заболеванием со средней частотой встречаемости 1% (0,1-10%) [1]. В большинстве случаев их течение является бессимптомным, и они выявляются случайно при выполнении компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии по поводу других заболеваний [1]. Наиболее частой локализацией ПА является селезеночная артерия (60%), печеночные артерии (20%), верхняя брыжеечная артерия (5,5%), чревный ствол (4%), желудочные и желудочно-сальниковые артерии (4%), кишечные артерии (3%), панкреатодуоденальные артерии (2%), гастродуоденальная артерия (1,5%) и нижняя брыжеечная артерия (1%) [2]. Наиболее частыми причинами развития ПА верхних отделов брюшной полости являются хронический и острый панкреатиты, что связано с перманентным воспалительным процессом или подтеканием панкреатического сока, приводящими к истончению стенки сосудов и развитию ПА. При этом хронический панкреатит является причиной висцеральных ПА чаще, чем острый панкреатит [3]. Другими причинами могут быть перенесенная травма, хирургическое вмешательство, осложненная пептическая язва желудка. В ряде случаев причина остается невыясненной, и такие ПА являются идиопатическими [4, 5].

Разрыв ПА является жизнеугрожающим состоянием, требующим выполнения ургентного оперативного пособия. Кроме того, висцеральные ПА могут являться источником рецидивирующего желудочно-кишечного кровотечения, диагностика которого является сложной задачей для хирурга.

В настоящее время основными способами хирургического лечения висцеральных ПА являются эндоваскулярные методики (эмболизация или установка стент-графта в поврежденный сосуд), введение тромбина непосредственно в ПА под ультразвуковым или КТ-контролем и вмешательства из традиционного доступа

[6]. При этом доступность мини-инвазивных методов зависит от состояния поврежденной артерии и наличия коллатералей, позволяющих применить агрессивный окклюзионный подход, размера ПА, размера ее шейки, а также возможности рентгенэндоваскулярного или чрескожного доступа к ней [7]. Необходимо отметить, что, несмотря на то, что эндоваскулярные методики в настоящее время являются «золотым стандартом» лечения висцеральных ПА, отсутствуют четкие указания относительно тактики лечения, а также остается неясной роль открытых хирургических вмешательств при данной патологии, что требует их дальнейшего изучения.

**Цель.** Оптимизация хирургической тактики при висцеральных ПА путем использования индивидуализированной тактики лечения, а также применения комбинированных методов их оперативного лечения.

### Материал и методы

Работа основана на изучении результатов лечения 35 пациентов с висцеральными ПА, находившихся в клинике Института с 2007 по 2019 г. Среди них женщин было 12 (34,2%), мужчин – 23 (65,8%). Возраст пациентов варьировал от 26 до 83 лет (средний возраст составил 48 лет). Локализация ПА в артерии выявлена у 20 пациентов (57,2%), в общей печеночной артерии – у 8 пациентов (22,8%), в верхней или нижней панкреатодуоденальной артерии – в 5 наблюдениях (14,3%), в верхней брыжеечной артерии – в 2 случаях (5,7%). Среди этиологических причин развития висцеральных ПА хронический панкреатит выявлен в 17 наблюдениях (48,6%), острый панкреатит – в 9 случаях (25,7%), закрытую травму живота в анамнезе отмечали 4 человека (11,4%), перенесенные оперативные вмешательства на поджелудочной железе отмечены у 3 пациентов (8,6%), идиопатические ПА выявлены в 2 случаях (5,7%). Асимптомное течение ПА отмечено у 17 пациентов (48,6%), в то время как у остальных 18 (51,4%) отмечено симптомное течение заболе-

вания. При этом у 15 (83,3%) из них имелись жизнеугрожающие симптомы, потребовавшие urgentного оперативного вмешательства, такие как внутрибрюшное кровотечение вследствие разрыва ПА — у 3 (20%), формирование забрюшинной гематомы — у 5 пациентов (33,3%), кровотечение в панкреатическую псевдокисту выявлено в 2 случаях (13,4%), развитие острого желудочно-кишечного кровотечения (ОЖКК) отмечено в 5 наблюдениях (33,3%).

Стандартный диагностический алгоритм включал в себя выполнение общеклинических, биохимических, коагулологических исследований, определение группы крови, выполнение ультразвукового исследования (УЗИ), КТ, МРТ, фиброэзофагогастродуоденоскопии. При асимптомном течении ПА ангиография являлась финальным диагностическим исследованием, которое при наличии условий трансформировалось в лечебное хирургическое вмешательство. В случае развития клинически значимого кровотечения целиако- и мезентериография являлись первой линии диагностики, в большинстве случаев позволявшие провести также лечебное мероприятие, направленное на окончательный или временный гемостаз. При этом ангиографическое исследование было выполнено всем пациентам.

Для выполнения ангиографических исследований использовались гидрофильные проводники 0,035 дюйма (обычные и j-guide) производства компании Boston Scientific (США), микрокатетеры диаметром 4-5 Fr: FINECROSS® MG (Terumo, Япония), Cobra, Simmons 2 и Simmons 3 (Merit Medical Systems, Inc., США). Для эмболизации сосудов, несущих псевдоаневризму, использовали микросферы Contour 250-350 м (Boston Scientific, США), спирали Gianturco (COOK, Дания).

Открытые хирургические вмешательства выполнялись из традиционного верхне-срединного доступа с использованием стандартного набора хирургических инструментов.

Послеоперационные осложнения оценивались в соответствии с классификацией Clavien-Dindo, 2004 [8].

Результаты лечения оценивали в течение 30 дней после операции. При контрольном осмотре оценивали общее соматическое состояние пациентов после лечения, изменения в локальном статусе. Для диагностики возможных осложнений использовали УЗИ, рентгенологическое исследование, а при необходимости — КТ. Кроме того, для оценки результатов лечения учитывали раннюю послеоперационную летальность в указанные сроки.

### Статистика

Для статистической обработки информации использовали пакеты прикладных программ статистической обработки данных MS Excel 2007, а также STATISTICA 10.0. Рассчитывались относительные величины.

### Результаты

Выбор тактики оперативного вмешательства зависел от характера заболевания, которое привело к развитию ПА, наличия жизнеугрожающих осложнений, а также возможности эндоваскулярного доступа к псевдоаневризме и наличия коллатералей, позволяющего выполнить агрессивное окклюзионное вмешательство на пораженной артерии. При этом полностью эндоваскулярный подход был применен у 20 пациентов (57,1%), комбинированные вмешательства (сочетание эндоваскулярной окклюзии и вмешательства из традиционного доступа) — в 15 наблюдениях (42,9%) (таблица 1).

Как видно из приведенных в таблице 1 данных, полностью эндоваскулярное лечение было проведено у 57,1% больных, при этом основными условиями были либо возможность окклюзии поврежденной артерии с 2 сторон от ПА по методике «сэндвич», либо возможность окклюзии всех питающих псевдоаневризму

Таблица 1

#### Характер оперативных вмешательств, выполненных у пациентов в зависимости от этиологической причины ПА

Этиология ПА	Эндоваскулярные вмешательства		Комбинированные вмешательства	
	абс.	%	абс.	%
Хронический панкреатит	9	25,7	8	22,7
Острый панкреатит	5	14,3	4	11,5
Перенесенная травма живота	2	5,6	1	2,9
Перенесенное оперативное вмешательство	3	8,6	1	2,9
Идиопатические ПА	1	2,9	1	2,9
Всего	20	57,1	15	42,9
Итого	35 (100%)			

артерий, а также наличие выраженного коллатерального кровотока, позволяющего применить такой агрессивный подход (рис. 1, 2).

Необходимо отметить, что полностью эндоваскулярное лечение при осложненном кровотечением (в брюшную полость, забрюшинное пространство, панкреатические псевдокисты или ОЖКК) течения ПА было успешно в 10 случаях из 15 (66,7%), в остальных случаях выполнение эндоваскулярной окклюзии способствовало замедлению темпа кровотечения и возможности выполнить хирургическое вмешательство из традиционного доступа, т.е. применить комбинированный подход. Также следует обратить внимание на то, что в случае наличия доступа к предполагаемому источнику кровотечения при остром панкреатите (наличие бурсо-, люмбостомы) в качестве первоочередного мероприятия перед эндоваскулярной

окклюзией выполнялось тугое тампонирование гнойно-некротических полостей с помощью марлевых тампонов, которые при необходимости удалялись во время ангиографии.

Использование комбинированного подхода диктовалось невозможностью достижения адекватного рентгенэндоваскулярного гемостаза вследствие невозможности внутрисосудистого доступа к поврежденной артерии либо артериям, питающим ПА, к шейке ПА, сомнением в кровоснабжении органов, которые питает поврежденная артерия, после ее эндоваскулярной окклюзии, а также большими размерами ПА. Ангиографический этап в подобных ситуациях был направлен, во-первых, на точную топическую диагностику источника кровотечения, а во-вторых, на редукцию кровотока к ПА, что позволяло выполнить вмешательство из традиционного доступа (рис. 3, 4, 5).

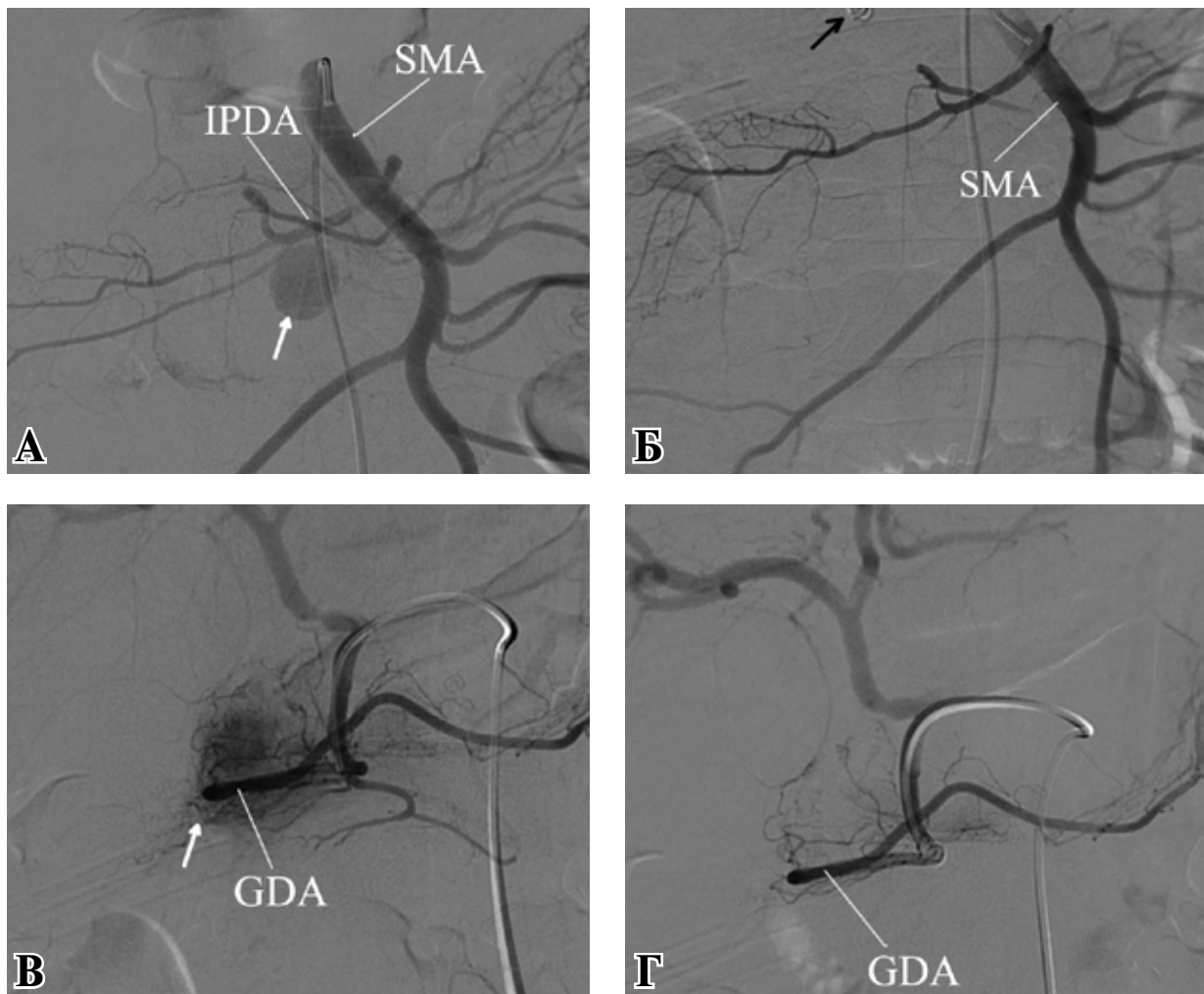


Рис. 1. Этапы рентгенэндоваскулярного лечения при разрыве ПА нижней панкреатодуоденальной артерии (IPDA) – отмечено белой стрелкой (А) на фоне острого панкреатита. Выполнена рентгенэндоваскулярная окклюзия нижней панкреатодуоденальной артерии спиралью Gianturco (Б). При целиакографии выявлено, что дополнительным источником питания ПА является ветвь гастродуоденальной артерии (GDA) с экстравазацией контрастного вещества в забрюшинное пространство (В), в связи с чем выполнена эмболизация гастродуоденальной артерии микросферами Contour (Г). SMA – верхняя брыжечная артерия.

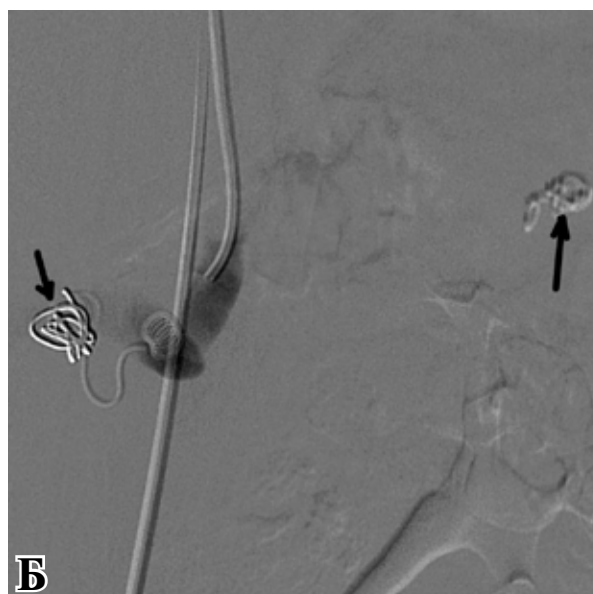
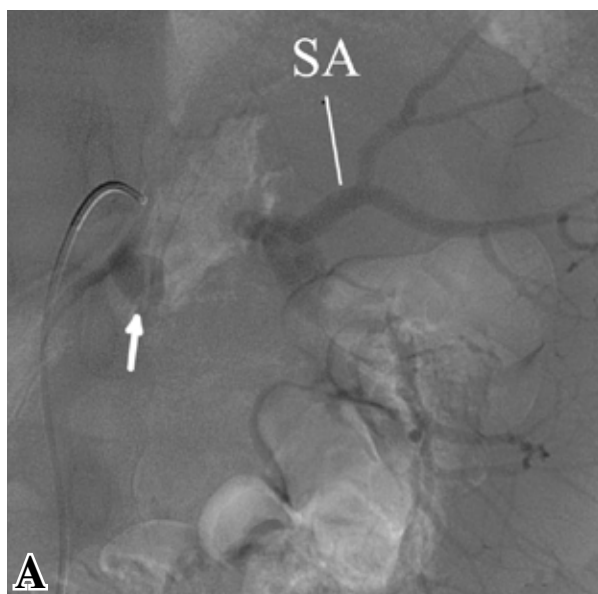


Рис. 2. Ангиограммы. А – ПА (белая стрелка) селезеночной артерии (СА); Б – состояние после рентгенэндоваскулярной окклюзии селезеночной артерии спиралями Gianturco по методике «сэндвич» (черные стрелки).

Из приведенных в таблице 2 данных очевидно, что большинство комбинированных операций было выполнено при асимптомном течении заболевания, что отмечено в 9 наблюдениях (64,3%). Технический неуспех эндоваскулярного вмешательства в данном случае связан с выраженными рубцово-инфильтративными изменениями в зоне ПА вследствие хронического панкреатита, перенесенных вмешательств на органах панкреатодуоденальной зоны либо вследствие перенесенной травмы живота. В 1 наблюдении

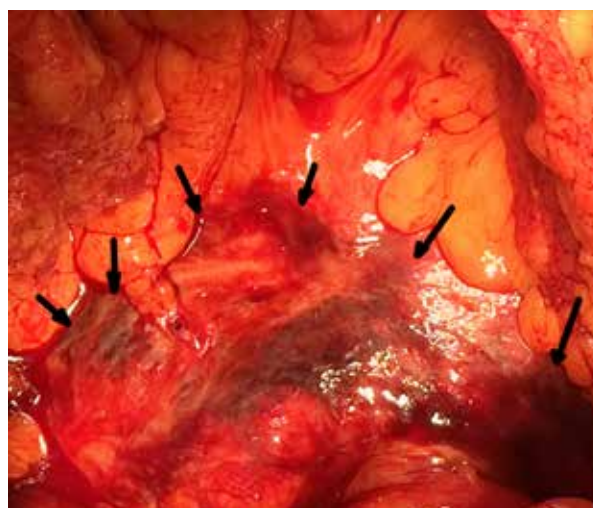


Рис. 4. Этап операции. Забрюшинная гематома (отмечена стрелками).

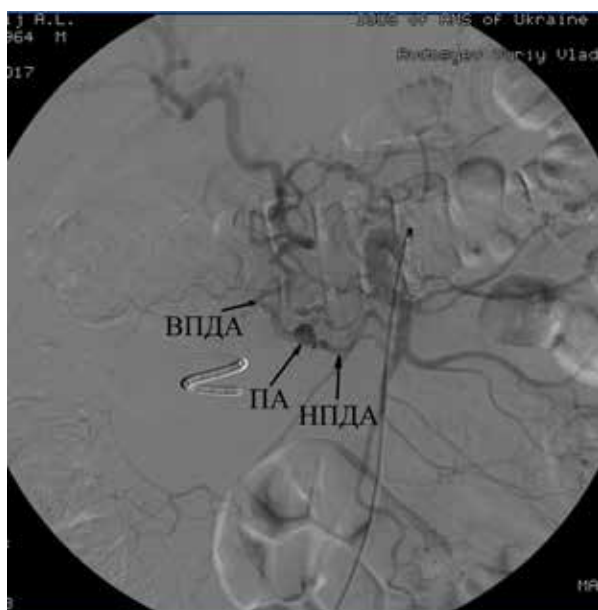


Рис. 3. Артериограмма. Псевдоаневризма (ПА) нижней панкреатодуоденальной артерии (НПДА), дополнительно кровоснабжаемая верхней панкреатодуоденальной артерией (ВПДА). Попытки катюляции гастродуоденальной артерии неэффективны вследствие массивной забрюшинной гематомы.

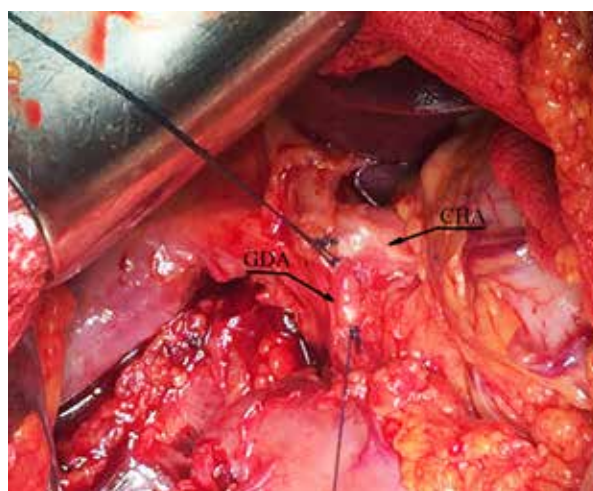


Рис. 5. Гастродуоденальная артерия (GDA) прошита и перевязана в месте отхождения от общей печеночной артерии (СНА).

Таблица 2

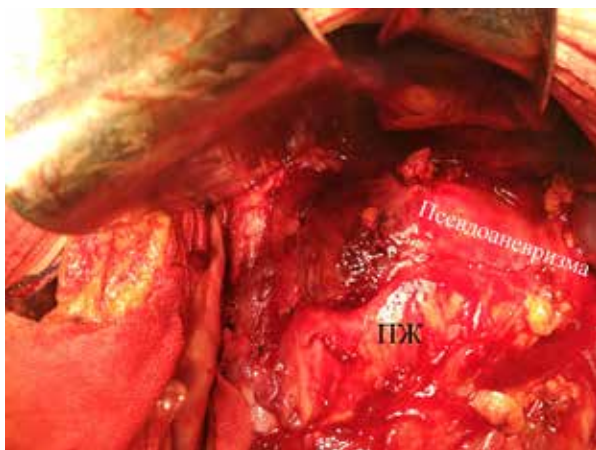
Характер комбинированных вмешательств у пациентов с висцеральными ПА		
Характер оперативного вмешательства	Абс.	%
Дополнительная перевязка питающего ПА сосуда	8	53,3
Дополнительная перевязка питающего ПА сосуда+ вскрытие и дренирование забрюшинной гематомы	2	13,3
Дополнительная перевязка питающего ПА сосуда+ вскрытие и дренирование постнекротической панкреатической псевдокисты	4	26,7
Дистальная резекция поджелудочной железы со спленэктомией и резекцией псевдоаневризмы	1	6,7
Всего	15	100

после редукции селезеночного кровотока была выполнена дистальная резекция поджелудочной железы со спленэктомией и резекцией ПА вследствие ее больших размеров (рис. 6).

В остальных 5 случаях кровотечение в забрюшинное пространство либо в просвет панкреатической псевдокисты значительно деформировали нормальную анатомию сосудов в области ПА, что обусловило невозможность выполнения полностью эндоваскулярного лечения. Кроме того, формирование гематом в забрюшинной клетчатке либо кровотечение в просвет панкреатической псевдокисты диктовало необходимость их дренирования для профилактики развития гнойно-некротических осложнений.

Осложнения отмечены у 12 пациентов (34,3%) указанной группы. Среди них осложнения класса IIIb в соответствии с классификацией Clavien-Dindo отмечены у 2 пациентов: кровотечение из бедренной артерии в зоне сосудистого доступа с формированием гематомы бедра, потребовавшее ушивания бедренной артерии и санации гематомы – 1 случай, некроз панкреатодуоденального комплекса при ПА нижней панкреатодуоденальной артерии с разрывом, что потребовало выполнения ургентной панкреатодуоденальной резекции – 1 наблюдение. В 4 наблюдениях отмечены ос-

Рис. 6. Псевдоаневризма селезеночной артерии больших размеров. ПЖ – поджелудочная железа.



ложнения класса IVb – развитие полиорганной дисфункции на фоне острого деструктивного панкреатита у 2 пациентов, на фоне хронического панкреатита, осложненного разрывом ПА и внутрибрюшным кровотечением – у 1 больного, развитие массивной ОЖКК у больной с хроническим панкреатитом – 1 случай.

Умерло 4 пациента. В 2 наблюдениях причиной летального исхода явилось прогрессирование полиорганной недостаточности у пациентов с острым деструктивным панкреатитом, в 1 – тромбоэмболия легочной артерии у пациента с ПА на фоне хронического панкреатита, и в 1 – острый инфаркт миокарда на фоне массивного ОЖКК вследствие ПА селезеночной артерии у больного с хроническим панкреатитом. Таким образом, общая летальность составила 11,4%.

### Обсуждение

Висцеральные ПА являются сравнительно редким, однако потенциально жизнеугрожающим состоянием. Их развитию могут сопутствовать различные острые и хронические воспалительные процессы в брюшной полости, травмы, в т.ч. перенесенные хирургические вмешательства [1, 2, 5]. Кроме того, встречаются также спонтанные или идиопатические ПА, развитие которых может быть связано с дегенеративными изменениями стенки сосуда, которые, в частности, наблюдаются при атеросклерозе [9]. Наличие даже асимптомной висцеральной ПА диктует необходимость ее лечения вследствие возможности ее разрыва с развитием жизнеугрожающего кровотечения [3]. При этом манифестация и интенсивность кровотечения могут быть различными и зависят, прежде всего, от размеров ПА и ее локализации, а также от ее связи с полыми структурами брюшной полости (полыми органами, протоковыми системами печени и поджелудочной железы) и кистозными структурами при остром и хроническом панкреатите. При этом манифестация кровотечения из ПА в виде желудочно-кишечного кровотечения значительно затрудняет быструю



идентификацию источника кровотечения, что может привести к гибели пациента. При этом развитие внутрибрюшного и забрюшинного кровотечения также создает сложности для быстрой диагностики источника кровотечения с целью как можно скорейшего обеспечения хирургического гемостаза [10].

Лечение висцеральных ПА в настоящее время является окончательно нерешенной задачей. Большинство авторов считают, что эндоваскулярное лечение является быстрым, легкопереносимым методом лечения висцеральных псевдоаневризм даже у тяжелых пациентов, традиционное хирургическое вмешательство у которых видится непереносимым, являясь в настоящее время «золотым стандартом» лечения ПА [7]. Основными методами эндоваскулярных вмешательств при ПА являются эмболизация или окклюзия питающих ПА артерий с помощью микроэмболов или спиралей Gianturco, а также стентирование поврежденных артерий. Вместе с тем технический успех эндоваскулярных вмешательств может быть достигнут, по мнению разных авторов, у 65-95% пациентов, что связано либо со сложной сосудистой анатомией, либо с деформацией сосудов патологическими образованиями в брюшной полости или забрюшинном пространстве, а также рубцовой деформацией сосудов, что не позволяет осуществить доступ к «зоне интереса» [1, 2, 7]. При этом в нашей серии наблюдений полный технический успех эндоваскулярных вмешательств был достигнут только в 57,1% случаев, в остальных же наблюдениях эндоваскулярное вмешательство позволило снизить интенсивность кровотечения, либо привело к временному гемостазу, что позволило подготовить пациентов к оперативному вмешательству из традиционного доступа. Таким образом, у остальных 42,9% пациентов эндоваскулярные вмешательства имели лишь частичный технический успех. Необходимо также отметить, что известны поздние осложнения рентгенхирургических операций, связанные с миграцией стентов, микроэмболов и спиралей в просвет полых органов либо трубчатых структур забрюшинного пространства (в частности мочеточников) с развитием острой кишечной непроходимости, блока почки [11, 12]. Альтернативным методом мини-инвазивного лечения висцеральных ПА является введение тромбина в полость аневризмы под ультразвуковой навигацией [6]. Вместе с тем среди возможных осложнений этого вмешательства могут быть дистальные тромбозы вследствие быстрого распространения тромбина по сосудистому руслу, иммунологические реакции, а также возможность реканализации полости ПА [6].

Однако, по мнению Vittorio Branchi et al. [13], лечение висцеральных ПА должно быть индивидуализированным и основываться на решении мультидисциплинарной команды с участием абдоминального, сосудистого хирурга, анестезиолога и специалиста по рентгенэндоваскулярным вмешательствам. При этом эндоваскулярные вмешательства и традиционные хирургические операции не должны противопоставляться друг другу, а должны дополнять друг друга. Необходимо отметить, что в нашей группе осложнения отмечены в 34,3% наблюдений, при этом тяжелые осложнения класса IIIb и выше, в соответствии с классификацией Clavien-Dindo, отмечены у 6 больных (17,1%). Летальность в данной группе составила 11,4%, что ниже среднестатистических значений. Это может быть связано в первую очередь, с асимптомным течением ПА практически у половины больных исследуемой группы, а также с незначительной интенсивностью кровотечения у части больных с симптомными ПА.

### Заключение

Таким образом, наличие даже асимптомных висцеральных ПА является показанием к хирургическому лечению в связи с достаточно высокой вероятностью развития фатального кровотечения вследствие их разрыва. Эндоваскулярные вмешательства должны рассматриваться в качестве опции первой линии хирургического лечения данной категории больных. При техническом неуспехе или частичном техническом успехе комбинированное оперативное пособие с применением рентгенэндохирургической техники и традиционного оперативного вмешательства позволяет добиться приемлемых результатов лечения данной категории пациентов, позволяя снизить летальность до 11,4% при уровне осложнений 34,3%.

### Финансирование

Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований Института общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМНУ и кафедры хирургии № 1 Харьковский национальный медицинский университет. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей изделий медицинского назначения авторы не получали.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

### Этические аспекты. Одобрение комитета по этике

Исследование одобрено комиссией по этике Института общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ruhnke H, Kröncke TJ. Visceral Artery Aneurysms and pseudoaneurysms: retrospective analysis of interventional endovascular therapy of 43 aneurysms. *Rofo*. 2017 Jul;189(7):632-39. doi: 10.1055/s-0043-107239
2. Abdelgabar A, d'Archambeau O, Maes J, Van den Brande F, Cools P, Rutsaert RR. Visceral artery pseudoaneurysms: two case reports and a review of the literature. *J Med Case Rep*. 2017 May 4;11(1):126. doi: 10.1186/s13256-017-1291-6
3. Zabicki B, Limphaibool N, Holstad MJV, Juszkat R. Endovascular management of pancreatitis-related pseudoaneurysms: A review of techniques. *PLoS One*. 2018 Jan 29;13(1):e0191998. doi: 10.1371/journal.pone.0191998 eCollection 2018
4. Schatz RA, Schabel S, Rockey DC. Idiopathic splenic artery pseudoaneurysm rupture as an uncommon cause of hemorrhagic shock. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2015 Apr 13;3(2):2324709615577816. doi: 10.1177/2324709615577816. eCollection 2015 Apr-Jun.
5. Awada Z, Al Moussawi H, Alsheikh M. Gastroduodenal Artery Pseudoaneurysm Rupture Post-Billroth II Surgery: Case Report. *Cureus*. 2019 Jan;11(1):e3833. doi: 10.7759/cureus.3833
6. Gamanagatti S, Thingujam U, Garg P, Nongthombam S, Dash NR. Endoscopic ultrasound guided thrombin injection of angiographically occult pancreatitis associated visceral artery pseudoaneurysms: Case series. *World J Gastrointest Endosc*. 2015 Sep 25;7(13):1107-13. doi: 10.4253/wjge.v7.i13.1107
7. Varrassi M, Izzo A, Carducci S, Giordano AV, Masciocchi C. Acute-phase endovascular management of an uncommon bleeding peri pancreatic pseudoaneurysm. *J Radiol Case Rep*. 2018 May 31;12(5):12-18. doi: 10.3941/jrcr.v12i5.3285 eCollection 2018 May.
8. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004 Aug;240(2):205-13. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
9. Guirgis M, Xu JH, Kaard A, Mwiipatayi BP. Spontaneous superior mesenteric artery branch pseudoaneurysm: a rare case report. *EJVES Short Rep*. 2017 Oct 12;37:1-4. doi: 10.1016/j.ejvssr.2017.09.001. eCollection 2017.
10. Eftimie MA, Stanciulea OM, David L, Lungu V, Dima S, Mosteanu I, Tirca L, Popescu I. Surgical treatment of splenic artery pseudoaneurysm with digestive tract communication – presentation of two cases. *Chirurgia (Bucur)*. 2017 Mar-Apr;112(2):157-64. doi: 10.21614/chirurgia.112.2.157
11. Hewgley WP, Webb DL, Garrett HE Jr1. Migrated embolization coil causes intestinal obstruction. *J Vasc Surg Cases Innov Tech*. 2017 Dec 27;4(1):8-11. doi: 10.1016/j.jvscit.2017.11.001. eCollection 2018 Mar.
12. Rebonato A, Maiettini D, Krokidis M, Graziosi L, Rossi M. Late migration of a covered stent into the stomach after repair of a splenic artery. *J Radiol*

*Case Rep*. 2016 Feb;10(2):26-32. doi: 10.3941/jrcr.v10i2.2620

13. Branchi V, Meyer C, Verrel F, Kania A, Bolke E, Semaan A, Koscielny A, Kalff JC, Matthaei H. Visceral artery aneurysms: evolving interdisciplinary management and future role of the abdominal surgeon. *Eur J Med Res*. 2019;24:17-26. doi: 10.1186/s40001-019-0374-9

### REFERENCES

1. Ruhnke H, Kröncke TJ. Visceral Artery Aneurysms and pseudoaneurysms: retrospective analysis of interventional endovascular therapy of 43 aneurysms. *Rofo*. 2017 Jul;189(7):632-39. doi: 10.1055/s-0043-107239
2. Abdelgabar A, d'Archambeau O, Maes J, Van den Brande F, Cools P, Rutsaert RR. Visceral artery pseudoaneurysms: two case reports and a review of the literature. *J Med Case Rep*. 2017 May 4;11(1):126. doi: 10.1186/s13256-017-1291-6
3. Zabicki B, Limphaibool N, Holstad MJV, Juszkat R. Endovascular management of pancreatitis-related pseudoaneurysms: A review of techniques. *PLoS One*. 2018 Jan 29;13(1):e0191998. doi: 10.1371/journal.pone.0191998 eCollection 2018
4. Schatz RA, Schabel S, Rockey DC. Idiopathic splenic artery pseudoaneurysm rupture as an uncommon cause of hemorrhagic shock. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2015 Apr 13;3(2):2324709615577816. doi: 10.1177/2324709615577816. eCollection 2015 Apr-Jun.
5. Awada Z, Al Moussawi H, Alsheikh M. Gastroduodenal Artery Pseudoaneurysm Rupture Post-Billroth II Surgery: Case Report. *Cureus*. 2019 Jan;11(1):e3833. doi: 10.7759/cureus.3833
6. Gamanagatti S, Thingujam U, Garg P, Nongthombam S, Dash NR. Endoscopic ultrasound guided thrombin injection of angiographically occult pancreatitis associated visceral artery pseudoaneurysms: Case series. *World J Gastrointest Endosc*. 2015 Sep 25;7(13):1107-13. doi: 10.4253/wjge.v7.i13.1107
7. Varrassi M, Izzo A, Carducci S, Giordano AV, Masciocchi C. Acute-phase endovascular management of an uncommon bleeding peri pancreatic pseudoaneurysm. *J Radiol Case Rep*. 2018 May 31;12(5):12-18. doi: 10.3941/jrcr.v12i5.3285 eCollection 2018 May.
8. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004 Aug;240(2):205-13. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
9. Guirgis M, Xu JH, Kaard A, Mwiipatayi BP. Spontaneous superior mesenteric artery branch pseudoaneurysm: a rare case report. *EJVES Short Rep*. 2017 Oct 12;37:1-4. doi: 10.1016/j.ejvssr.2017.09.001. eCollection 2017.
10. Eftimie MA, Stanciulea OM, David L, Lungu V, Dima S, Mosteanu I, Tirca L, Popescu I. Surgical treatment of splenic artery pseudoaneurysm with digestive tract communication – presentation of two cases. *Chirurgia (Bucur)*. 2017 Mar-Apr;112(2):157-64. doi: 10.21614/chirurgia.112.2.157
11. Hewgley WP, Webb DL, Garrett HE Jr1. Migrated embolization coil causes intestinal obstruction. *J Vasc Surg Cases Innov Tech*. 2017 Dec 27;4(1):8-11. doi: 10.1016/j.jvscit.2017.11.001. eCollection 2018 Mar.
12. Rebonato A, Maiettini D, Krokidis M, Graziosi L, Rossi M. Late migration of a covered stent into the stomach after repair of a splenic artery. *J Radiol*

*Case Rep.* 2016 Feb;10(2):26-32. doi: 10.3941/jrcr.v10i2.2620

13. Branchi V, Meyer C, Verrel F, Kania A, Bolke E, Semaan A, Koscielny A, Kalff JC, Matthaei H.

**Адрес для корреспонденции**

61018, Украина,  
г. Харьков, въезд Балакирева, д. 1,  
Институт общей и неотложной хирургии  
им. В.Т. Зайцева НАМН Украины,  
отделение хирургии печени  
и желчевыводящих путей,  
тел.: +380 67 575-63-75,  
e-mail: dr.mushenko@gmail.com,  
Мушенко Евгений Владимирович

**Сведения об авторах**

Мушенко Евгений Владимирович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения хирургии печени и желчевыводящих путей, Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины, ассистент кафедры хирургии № 1, Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина.

<https://orcid.org/0000-0003-0244-3289>

Авдосьев Юрий Владимирович, д.м.н., заведующий рентгенхирургическим отделением, Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины, г. Харьков, Украина.

<http://orcid.org/0000-0002-2677-4464>

Тищенко Александр Михайлович, д.м.н., профессор, старший научный сотрудник отделения хирургии печени и желчевыводящих путей, Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины, г. Харьков, Украина.

<https://orcid.org/0000-0002-3894-1100>

Смачило Ростислав Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий отделением хирургии печени и желчевыводящих путей, Институт общей и неотложной хирургии НАМН Украины, профессор кафедры хирургии №1, Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина.

<https://orcid.org/0000-0003-1237-0255>

Иванова Юлия Викторовна, д.м.н., профессор кафедры хирургии № 1, Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина.

<https://orcid.org/0000-0001-8773-6827>

**Информация о статье**

*Поступила 13 января 2020 г.*

*Принята в печать 27 июля 2020 г.*

*Доступна на сайте 1 сентября 2020 г.*

Visceral artery aneurysms: evolving interdisciplinary management and future role of the abdominal surgeon.

*Eur J Med Res.* 2019;24:17-26. doi: 10.1186/s40001-019-0374-9

**Address for correspondence**

61018, Ukraine,  
Kharkov, Balakirev str., 1,  
V.T. Zaycev Institute of General  
and Urgent Surgery of NAMS of Ukraine,  
the Department of the Hepatic  
and Bile Ducts Surgery,  
Tel.: +380 67 575-63-75,  
e-mail: dr.mushenko@gmail.com,  
Mushenko Evgheny V.

**Information about the authors**

Mushenko Evgheny V., PhD, Senior Researcher of the Department of the Hepatic and Bile Ducts Surgery, V.T. Zaycev Institute of General and Urgent Surgery of NAMS of Ukraine, Assistant of the Surgery Department No1, Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine.

<https://orcid.org/0000-0003-0244-3289>

Avdosyev Yuri V., MD, Head of the X-ray Surgical Department, V.T. Zaycev Institute of General and Urgent Surgery of NAMS of Ukraine, Kharkov, Ukraine.

<http://orcid.org/0000-0002-2677-4464>

Tyshchenko Olexander M., MD, Professor, Senior Researcher of the Department of the Hepatic and Bile Ducts Surgery, V.T. Zaycev Institute of General and Urgent Surgery of NAMS of Ukraine, Kharkov, Ukraine.

<https://orcid.org/0000-0002-3894-1100>

Smachylo Rostislav M., MD, Professor, Head of the Department of the Hepatic and Bile Ducts Surgery, V.T. Zaycev Institute of General and Urgent Surgery of NAMS of Ukraine, Professor of the Surgery Department No1, Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine.

<https://orcid.org/0000-0003-1237-0255>

Ivanona Yulia V., MD, Professor of the Surgery Department No1, Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine.

<https://orcid.org/0000-0001-8773-6827>

**Article history**

*Arrived: 13 January 2020*

*Accepted for publication: 27 July 2020*

*Available online: 1 September 2020*



## БИОМЕХАНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВЕРТЕЛЬНОЙ ВАЛЬГИЗИРУЮЩЕЙ ОСТЕОТОМИИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ ПРИ ТРАНСЦЕРВИКАЛЬНЫХ ПЕРЕЛОМАХ

Гродненский государственный университет имени Янки Купалы<sup>1</sup>, г. Гродно,  
Витебский государственный медицинский университет<sup>2</sup>, г. Витебск,  
Гродненская клиническая больница скорой медицинской помощи<sup>3</sup>,  
Гродненский государственный медицинский университет<sup>4</sup>, г. Гродно,  
Республика Беларусь

**Цель.** Изучить влияние углов поворота клиновидно резецированного фрагмента кости проксимального отдела бедра при вальгизирующей вертельной остеотомии, диаметра бедренной кости в зоне остеотомии на изменение биомеханики тазобедренного сустава с использованием методов математического моделирования.

**Материал и методы.** Объектом исследования является хирургическая операция вертельной вальгизирующей остеотомии бедренной кости. Разработана и использована методика математического моделирования изменения осевых нагрузок и изгибающего момента, действующих на проксимальный отдел и диафиз бедренной кости, а также величины вертикального и горизонтального перемещений центра головки и точек опорной поверхности при вальгизирующей вертельной остеотомии проксимального отдела бедренной кости.

**Результаты.** С использованием разработанных методик математического моделирования биомеханических аспектов вальгизирующей остеотомии получены аналитические зависимости, позволяющие выполнять расчеты сжимающих и изгибающих нагрузок, действующих на проксимальный отдел и диафизарную часть бедренной кости, а также величины вертикального и горизонтального перемещений центра головки и точек опорной поверхности при вальгизирующей вертельной остеотомии проксимального отдела бедренной кости. Рассчитаны изменения силовых и кинематических биомеханических параметров бедренной кости для широкого диапазона углов поворота проксимального отдела бедра и наиболее часто встречающихся на практике значений характерных размеров (диаметра бедренной кости, расстояния от центра вертела до центра головки). Показано, что горизонтальное перемещение центра головки и точек опорной поверхности создает более благоприятные биомеханические условия в зоне нестабильного перелома и диафиза бедренной кости. Неблагоприятное смещение опорной поверхности в вертикальной плоскости, которое приводит к удлинению оперированной конечности, можно нивелировать путем резекции фрагмента бедренной кости клиновидной формы.

**Заключение.** Разработанная методика и полученные на ее основе результаты математического моделирования позволяют выполнять рациональное предоперационное планирование вальгизирующей вертельной остеотомии бедра.

*Ключевые слова:* биомеханический анализ, вальгизирующая вертельная остеотомия, проксимальный отдел бедренной кости, головка бедра, угол поворота, диаметр кости, опорная поверхность

**Objective.** To study the influence of rotation angles of a wedge-shaped resected bone fragment of the proximal femur in valgus trochanteric osteotomy, the diameter of the femur in the zone of osteotomy achieved after resection of a bone wedge using mathematical modeling methods.

**Methods.** The object of the study is a surgical operation of valgus trochanteric osteotomy of the femur. The method of mathematical modeling of changes in axial loads and bending moment acting on the femoral proximal part and diaphysis, as well as the value of vertical and horizontal movements of the center of the femoral head and points of the supporting surface in valgus trochanteric osteotomy of the proximal femur has been designed and used.

**Results.** Using the designed methods of mathematical modeling of biomechanical aspects of the valgus trochanteric osteotomy, analytical dependences were obtained that allow calculating compressive and bending loads affecting on the proximal and diaphyseal part of the femur, as well as the magnitude of vertical and horizontal displacements of the center of the head and points of the supporting surface during valgus trochanteric osteotomy of proximal part of the femur. Changes in the force and kinematic biomechanical parameters of the femur were calculated for a wide range of rotation angles of the proximal femoral part, and the most frequently encountered in practice the values of specific dimensions (diameter of the femur, lesser-trochanter-to-center-of-femoral-head-distance) were calculated. It was shown that horizontal displacement of the center of femoral head and points of the support surface creates more favorable biomechanical conditions in the zone of unstable fracture and the

femoral shaft. Unfavorable displacement of the support surface in the vertical plane, which leads to elongation of the operated limb, can be neutralized by resection of a wedge-shaped femoral fragment.

**Conclusion.** The designed method and the results of mathematical modeling obtained on its basis make it possible to perform rational preoperative planning of valgus trochanteric osteotomy of the hip.

*Keywords:* biomechanical analysis, valgus trochanteric osteotomy, proximal femur, femoral head, angle of rotation, bone diameter, support surface

**Novosti Khirurgii. 2020 Jul-Aug; Vol 28 (4): 396-403**

The articles published under CC BY NC-ND license

**Biomechanical Analysis of Valgus Trochanteric Osteotomy for Treatment Transcervical Hip Fractures**

**V.G. Barsukov, V.P. Deikalo, A.E. Gorbachyov, G.A. Koshman**



### Научная новизна статьи

Разработана математическая модель вертельной остеотомии бедренной кости. Установлены расчетные зависимости, на основе которых получены конкретные цифровые данные, связывающие угол поворота проксимального отдела бедра, его размеры, а также диаметр бедренной кости с изменением сжимающих и изгибающих нагрузок, действующих на элементы кости, а также с изменением размеров самой кости (удлинение конечности) при вальгизирующей вертельной остеотомии бедра.

### What this paper adds

The mathematical model of the trochanteric osteotomy of the femur has been developed. Calculated dependencies were established on the basis of which the specific digital data were obtained connecting Proximal Femoral Angle of rotation, its dimensions, as well as the diameter of the femur with a change in compressive and bending loads affecting on bone elements, as well as a change in the size of the bone itself (limb lengthening) with valgus trochanteric osteotomy of the femur.

### Введение

Согласно классификации Паувелса, существует три варианта угла наклона линии перелома шейки бедренной кости (рис. 1) [1]. Наиболее неблагоприятным с позиций биомеханики является третий тип, когда линия перелома расположена практически вертикально.

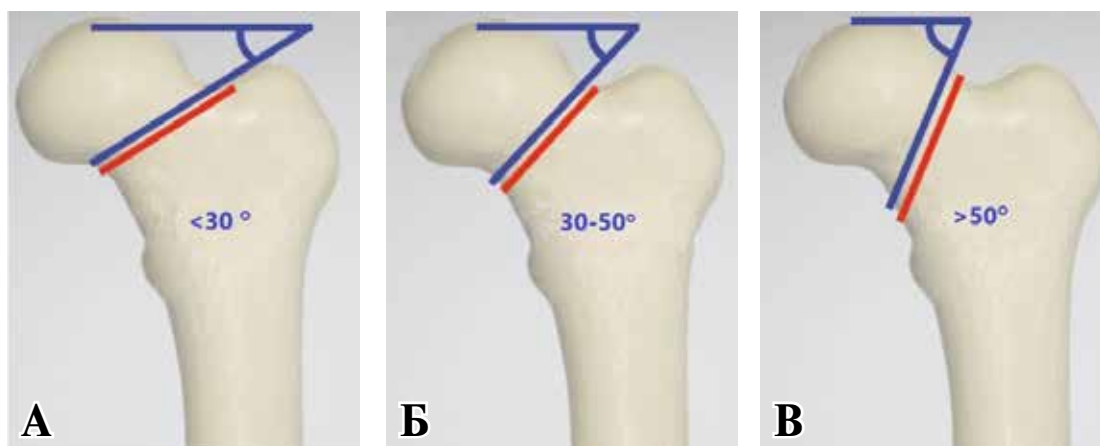
В этом случае традиционные способы остеосинтеза не обеспечивают стабильную фиксацию отломков. Попытки использовать более массивные монолитные конструкции нарушают принцип «биологичности», что приводит, из-за анатомо-физиологических особенностей проксимального отдела бедренной кости, к увеличению риска развития несращения перелома и асептического некроза головки бедра [2]. Наиболее целесообразными для третьего типа переломов, как показывает опыт хирургической

практики, являются оперативные вмешательства, создающие оптимальные биомеханические условия в зоне перелома за счет вальгусного отклонения проксимального отдела бедра [3, 4, 5, 6]. При этом операции с выполнением сопряжения паз-шип в бедренной кости неизбежно сопровождаются смещением опорной поверхности головки бедра вследствие удаления части кости. Этот недостаток может быть устранен различными способами, одним из которых является поворот резецируемого клиновидного фрагмента бедренной кости на 180°.

Данное оперативное вмешательство не только обеспечивает одновременно поворот плоскости перелома на тот же угол, что создает благоприятные условия для межотломковой компрессии, но также изменяет геометрические и биомеханические параметры функционирования тазобедренного сустава.

**Рис. 1. Классификация переломов шейки бедра (по Паувелсу):**

**А – Паувелс I, Б – Паувелс II, В – Паувелс III [1].**



Однако биомеханические аспекты вертельной остеотомии изучены только в части влияния расположения винтов и их затяжки на параметры напряженного состояния кортикального и трабекулярного слоев проксимального отдела бедренной кости [7]. Влияние же поворота клиновидно резецируемого фрагмента бедренной кости на изменение биомеханических параметров при вальгизирующей остеотомии не изучено, что осложняет анализ возможных последствий данного оперативного вмешательства.

**Цель.** Установить влияние углов поворота клиновидно резецированного фрагмента кости проксимального отдела бедра при вальгизирующей вертельной остеотомии, диаметра бедренной кости в зоне остеотомии на изменение биомеханики тазобедренного сустава с использованием методов математического моделирования.

### Материал и методы

Объектом исследования является хирургическая операция вертельной вальгизирующей остеотомии бедренной кости. Методика исследований состоит в математическом моделировании изменения осевых нагрузок и изгибающего момента, действующих на проксимальный отдел и диафизарную часть бедренной кости, а также величины вертикального и горизонтального перемещений центра головки и точек опорной поверхности при вальгизирующей вертельной остеотомии проксимального отдела бедренной кости.

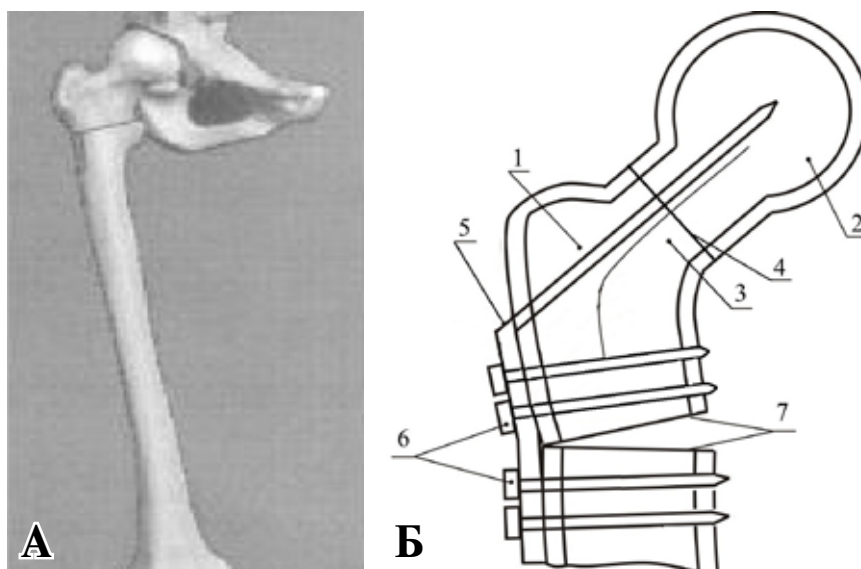
Схема остеотомии предполагает выполнение поперечной остеотомии в вертельной области (межвертельной или подвертельной зоне) и поворот проксимального отдела бедра на рассчитанный угол с последующей фиксацией перелома шейки бедра и зоны остеотомии ангулярной пластиной (рис. 2).

Одним из вариантов выполнения операции является формирование в зоне пропила дополнительного углубления (паза) в одной части и соответствующего выступа (шипа) в другой части бедренной кости с целью препятствования угловому и ротационному смещению фрагментов. При этом пластина в части, расположенной на наружной поверхности бедра, изгибается (моделируется) по контуру кости либо до операции по расчету угла коррекции, либо на операции с помощью специального инструмента.

Необходимым условием биомеханического анализа вальгизирующей вертельной остеотомии проксимального отдела бедра является определение изменения положения характерных точек. Соответствующая расчетная схема приведена на рис. 3. Диаметр кости в зоне остеотомии обозначен через  $D$ , диаметр головки бедра — через  $d$ . При выполнении расчетов толщина возникающего в зоне остеотомии паза обозначена через  $\delta$ , а угол поворота проксимального отдела бедра в результате остеотомии — через  $\alpha$ .

**Моделирование изменения рабочих нагрузок, действующих на элементы бедренной кости.** Угловой поворот проксимального отдела даже при неизменных внешних нагруз-

Рис. 2. Схема выполнения сопряжения шип-паз (А) и поворота проксимального отдела бедра (Б) при вальгизирующей вертельной остеотомии бедра:  
1 — бедренная кость; 2 — головка бедра; 3 — шейка бедра; 4 — линия перелома;  
5 — металлический фиксатор (ангулярная пластина); 6 — винты фиксатора; 7 — зона остеотомии.



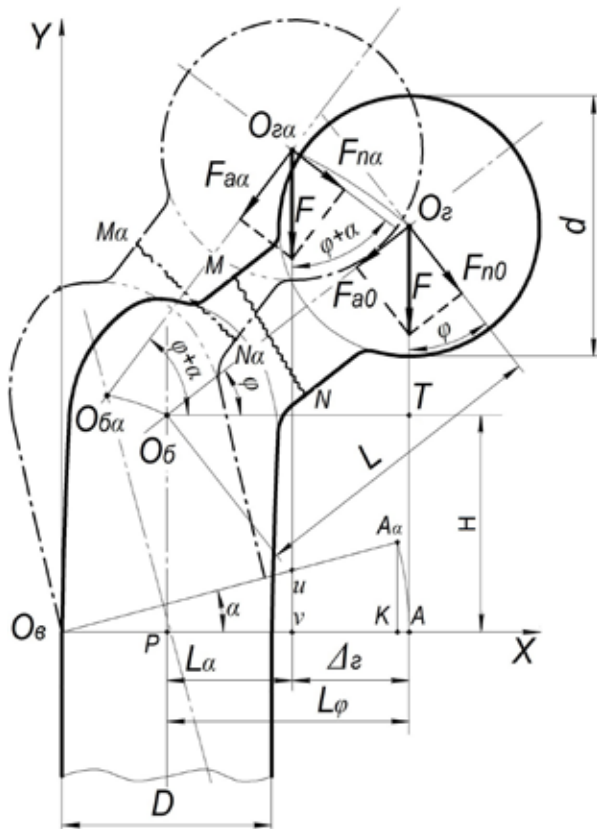


Рис. 3. Расчетная схема для определения изменения размеров проксимального отдела бедра, положения характерных точек и составляющих сил, действующих на проксимальный отдел: сплошная линия – до вальгизирующей остеотомии; штриховая – после вальгизирующей остеотомии.

как приводит к изменению силовых условий в бедренной кости вследствие изменения ориентации элементов кости относительно этих нагрузок.

Рабочее усилие  $F$ , действующее на головку бедра, может быть разложено на две составляющие. Одна из них – аксиальная сила  $F_{a0}$ , действующая вдоль оси проксимального отдела бедра, вызывает его сжатие, а вторая  $F_n$ , действующая перпендикулярно оси отдела, вызывает изгиб. Поворот проксимального отдела на угол  $\alpha$  вызывает изменение каждой из этих составляющих полного усилия.

Проксимальный отдел. Сжимающее усилие до остеотомии

$$F_{a0} = F \sin \varphi \quad (1),$$

после остеотомии

$$F_{a\alpha} = F \sin(\varphi + \alpha) \quad (2).$$

Изгибающее усилие до остеотомии

$$F_{n0} = F \cos \varphi \quad (3),$$

после остеотомии

$$F_{n\alpha} = F \cos(\varphi + \alpha) \quad (4).$$

Изгибающий момент  $M$  в произвольном сечении на расстоянии  $x$  от центра головки  $O_z$  равен произведению изгибающего усилия  $F_n$  на плечо  $x$  и составляет до остеотомии

$$M_\varphi = F_n \cdot x = Fx \cos \varphi \quad (5),$$

После остеотомии

$$M_\alpha = F_{n\alpha} \cdot x = Fx \cos(\varphi + \alpha) \quad (6).$$

Диафизарная часть бедренной кости дистальнее остеотомии находится в условиях внецентренного сжатия осевой нагрузкой, приводящей к появлению напряжений сжатия и изгиба. При этом осевое сжимающее усилие в результате остеотомии не изменяется и равно рабочей нагрузке  $F$ . Однако плечо  $L_\alpha$  силы  $F$ , создающей изгибающий момент, при повороте проксимального отдела изменяется. До остеотомии оно составляло

$$L_\varphi = L \cos \varphi \quad (7),$$

где  $L$  – расстояние от центра вертела  $O_\sigma$  до центра головки бедра  $O_z$ .

После поворота проксимального отдела оно уменьшается на величину горизонтального смещения центра головки  $\Delta g$ . Применительно к схеме внецентренного сжатия по отношению к точкам, лежащим на продольной оси вертикальной части бедренной кости, оно составляет

$$L_\alpha = L \cos \varphi - \Delta g \quad (8),$$

где  $\Delta g$  зависит от размеров отделов кости и угла поворота при остеотомии.

Для вычисления плеча  $L_\alpha$  силы  $F$  по формуле (8) при определении изгибающего момента необходимо знать зависимость величины горизонтального смещения центра головки  $\Delta g$  как функции характерных размеров элементов кости и угла  $\alpha$  поворота проксимального отдела, что достигается анализом кинематической части расчетной схемы.

В результате поворота точка  $A$  перемещается в положение  $A_\alpha$ , точка  $O_z$  – в положение  $O_{z\alpha}$ , точка  $O_\sigma$  – в положение  $O_{\sigma\alpha}$ . Линия  $MN$  характеризует положение плоскости (поверхности) разрушения шейки бедра при переломе. В результате остеотомии и вальгусного отклонения она поворачивается вместе с проксимальным отделом бедра на угол  $\alpha$  и принимает

положение  $M\alpha N\alpha$ . При этом расстояние между некоторыми характерными точками не изменяется. В частности, соответственно равны между собой расстояния от центра головки до плоскости остеотомии ( $O_2A=O_{2a}A_a$ ). Точно также сохраняется неизменным расстояние от центра вертела  $O_6$  до центра головки  $O_2$ , ( $O_6O_2=O_{6a}O_{2a}$ ) и расстояние от точки  $O_6$  до точки  $A$  ( $O_6A=O_{6a}A_a$ ).

С другой стороны, поскольку центр головки бедра (точка  $O_2$ ) перемещается в вертикальном и горизонтальном направлениях, то изменяются условия восприятия внешней нагрузки, а соответственно, условия биомеханики головки бедра как воспринимающего внешнюю нагрузку опорного элемента.

Для анализа кинематических параметров из точки  $A_a$  опущен перпендикуляр в точку  $K$  на линии  $O_6A$ . Вертикальное перемещение точки  $A$  в результате остеотомии изображается отрезком  $A_aK$  и составляет

$$A_aK = O_6A_a \sin\alpha = O_6A \sin\alpha \quad (9).$$

При этом входящая в формулу (9) величина  $O_6A$  может быть вычислена, как видно из схемы на рис. 3, при помощи следующего соотношения:

$$O_6A = O_6P + PA.$$

Поскольку

$$PA = O_6T = O_6O_2 \cos\varphi,$$

то

$$O_6A = \frac{D}{2} + O_6O_2 \cos\varphi = \frac{D}{2} + L \cos\varphi,$$

где  $L = O_6O_2$  – расстояние от центра вертела до центра головки бедра.

С учетом влияния остеотомии итоговое вертикальное перемещение  $\delta_{6A}$  становится меньше на величину ширины паза  $\delta$ .

$$\delta_{6A} = \left(\frac{D}{2} + L \cos\varphi\right) \sin\varphi - \delta$$

Горизонтальное перемещение точки  $A$  изображено на рис. 3 в виде отрезка  $KA$  и вычисляется по формуле

$$KA = O_6A - O_6K.$$

В связи с тем, что

$$O_6K = O_6A_a \cos\alpha = O_6A \cos\alpha,$$

то

$$KA = O_6A - O_6A \cos\alpha = \left(\frac{D}{2} + L \cos\varphi\right) (1 - \cos\alpha) \quad (10)$$

Учитывая, что длина отрезка  $AO_2$  в процессе поворота не изменилась, а отрезок  $AO_2$  повернулся против часовой стрелки на угол  $\alpha$ , заняв положение  $A_aO_{2a}$ , то новое вертикальное положение точки  $O_6\alpha$  определяется расстоянием от точки  $O_{2a}$  до линии  $O_6A$

$$O_{2a}V = O_{2a}U + UV \quad (11)$$

при этом

$$UV = A_aK = O_6A \sin\alpha = \left(\frac{D}{2} + L \cos\varphi\right) \sin\alpha \quad (12)$$

$$O_{2a}U = A_aO_{2a} \cos\alpha = AO_2 \cos\alpha = (H + L \sin\varphi) \cos\alpha \quad (13)$$

Здесь  $H$  – расстояние от точки  $O_6$  (центра вертела) до линии остеотомии.

$$H = TA - O_6P$$

Подставив (12) и (13) в (11), получаем:

$$O_{2a}V = \left(\frac{D}{2} + L \cos\varphi\right) \sin\alpha + (H + L \sin\varphi) \cos\alpha \quad (14).$$

С учетом остеотомии координата вертикального положения  $Y_b$  центра головки смещается вниз на величину паза  $\delta$  и вычисляется по формуле

$$Y_b = \left(\frac{D}{2} + L \cos\varphi\right) \sin\alpha + (H + L \sin\varphi) \cos\alpha - \delta \quad (14a).$$

Высота дополнительного подъема опорной поверхности  $\Delta_b$ , численно равная удлинению оперированной конечности, может быть рассчитана как разность по вертикали нового и исходного положений центра головки. Подставив соответствующие значения, после преобразований получаем

$$\Delta_b = Y_b - O_2A = \left(\frac{D}{2} + L \cos\varphi\right) \sin\alpha - (H + L \sin\varphi) (1 - \cos\alpha) - \delta \quad (15).$$

Горизонтальное смещение  $\Delta_2$  центра головки изображается отрезком  $AV$ , причем

$$\Delta_2 = AV = AK + KV.$$



Поскольку

$$KV=A_a U=O_{\alpha} A_a \sin\alpha=O_z A \sin\alpha=(H+L \sin\varphi) \sin\alpha,$$

то с учетом (10) для  $\Delta_2$  можно записать

$$\Delta_2=\left(\frac{D}{2}+L \cos \varphi\right)(1-\cos \alpha)+(H+L \sin \varphi) \sin \alpha \quad (16)$$

Подставив (16) в (8), получаем аналитическую зависимость для определения величины плеча  $L_{\alpha}$  силы  $F$  при расчете изгибающего момента

$$L_{\alpha}=L \cos \varphi-\left(\frac{D}{2}+L \cos \varphi\right)(1-\cos \alpha)-(H+L \sin \varphi) \sin \alpha \quad (17).$$

Полученные аналитические зависимости (15)-(17) позволяют производить анализ влияния углов поворота проксимального отдела бедренной кости, а также характерных размеров (диаметр кости, расстояние от центра вертела до центра головки бедра, расстояние от центра вертела до линии оперативного сечения кости) на изменение положения опорной поверхности головки бедра, вызывающих сопутствующие изменения биомеханических параметров функционирования при остеотомии и вальгусном отклонении проксимального отдела бедра.

### Результаты

На рисунке 4 представлены рассчитанные по формулам (1) и (2) результаты моделирования влияния угла поворота  $\alpha$  на изменение относительных значений осевых сжимающих нагрузок, действующих на проксимальный отдел бедренной кости.

На рисунке 5 представлены рассчитанные по формулам (3) и (4) результаты моделирования влияния этого же угла  $\alpha$  на изменение относительных значений изгибающих нагрузок, действующих на проксимальный отдел бедренной кости.

На рисунке 6 приведены в качестве примера значения плеча силы  $F$ , рассчитанные по формуле (17) для следующих значений параметров:  $H=30$  мм;  $D=30$  мм;  $\varphi=38^\circ$ ;  $\delta=1$  мм.

Для других сочетаний размеров кости изменение расчетных значений плеча силы с увеличением угла поворота проксимального отдела бедренной кости имеет похожий характер, а конкретные значения могут быть определены с использованием формулы (17).

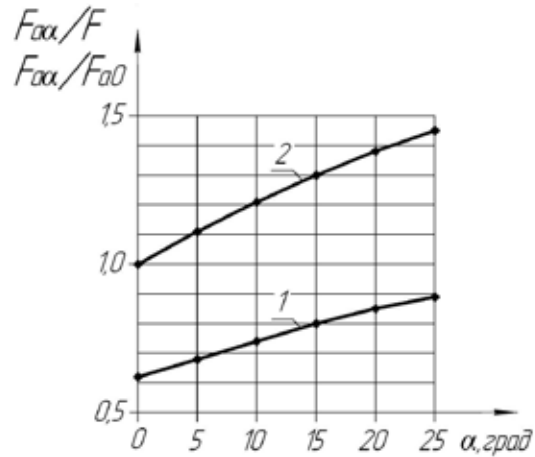


Рис. 4. Влияние угла поворота на изменение относительных значений осевых сжимающих нагрузок, действующих на проксимальный отдел бедренной кости: 1 -  $F_{\alpha}/F$ ; 2 -  $F_{\alpha}/F_{\alpha 0}$ .

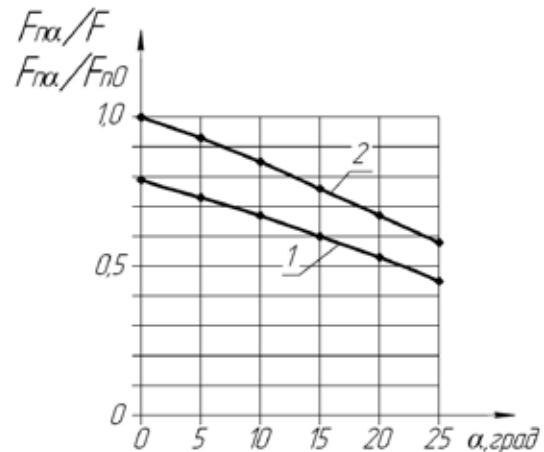


Рис. 5. Влияние угла поворота  $\alpha$  на изменение относительных значений изгибающих нагрузок, действующих на проксимальный отдел бедренной кости: 1 -  $F_{\alpha}/F$ ; 2 -  $F_{\alpha}/F_{\alpha 0}$ .

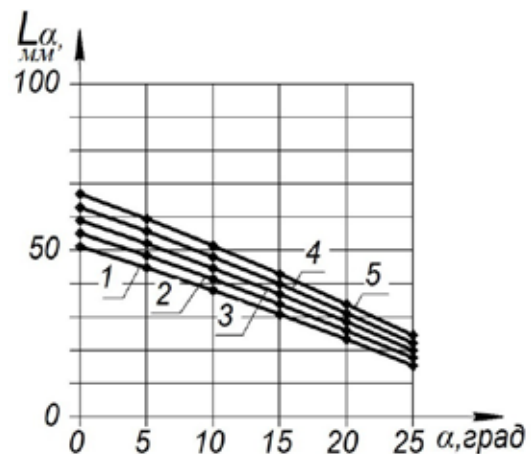


Рис. 6. Влияние расстояния от центра вертела до центра головки бедра  $L$  и угла поворота проксимального отдела  $\alpha$  на изменение плеча силы  $F$  ( $H=30$  мм;  $D=30$  мм;  $\varphi=38^\circ$ ;  $\delta=1$  мм); 1 -  $L=65$  мм; 2 -  $L=70$  мм; 3 -  $L=75$  мм; 4 -  $L=80$  мм; 5 -  $L=85$  мм.

## Обсуждение

Как видно из рисунка 5, с увеличением угла  $\alpha$  поворота проксимального отдела бедренной кости нормальное к оси проксимального отдела бедра  $F_{\text{н}}$  усилие, и вызванный им изгибающий момент, рассчитываемый по формулам (5)-(7), уменьшаются, снижаясь при  $\alpha=20-25^\circ$  на 33-42%. Одновременно, в соответствии с формулами (5) и (6), происходит аналогичное уменьшение изгибающего момента (и вызванных им напряжений изгиба).

Для диафизарной части бедренной кости дистальнее остеотомии сжимающее вертикальное усилие останется без изменений. Однако плечо силы  $F$  с увеличением угла поворота  $\alpha$  проксимального отдела уменьшается (рис. 6), способствуя тем самым уменьшению изгибающего момента.

Таким образом, биомеханический анализ показывает, что горизонтальное смещение центра и точек сферической опорной поверхности головки бедра благоприятно сказывается на опорной функции тазобедренного сустава при действии вертикальных нагрузок (ходьба, прыжки) за счет уменьшения плеча действия силы и, соответственно, напряжений изгиба в шейке бедра и всей бедренной кости.

При анализе эффективности вертельной вальгизирующей остеотомии необходимо также учитывать, что вертикальное смещение, если не предпринять специальных мер, может оказывать негативный эффект на опорную функцию за счет удлинения оперированной конечности. Этот недостаток можно преодолеть, выполняя операцию с дополнительным удалением сегмента бедренной кости путем комбинации перпендикулярной и наклонной или двух наклонных остеотомий.

Полученные результаты исследования являются новыми, оригинальными, поскольку биомеханические аспекты вальгизирующей остеотомии бедренной кости в такой постановке другими авторами не рассматривались.

## Заключение

Результаты выполненных исследований устанавливают изменения осевых нагрузок и изгибающего момента, действующих на проксимальный и дистальный фрагменты бедренной кости, а также величины вертикального и горизонтального перемещений центра головки и точек опорной поверхности при угловом повороте проксимального отдела во фронтальной плоскости, что позволяет проводить планирование параметров операции перед

вальгизирующей вертельной остеотомией бедра. Теоретически обосновано, что горизонтальное перемещение центра головки и точек опорной поверхности кнутри при вальгизирующей вертельной остеотомии бедренной кости оказывает положительное влияние, поскольку создает более благоприятные биомеханические условия в зоне нестабильного перелома и диафизарной части бедренной кости дистальнее остеотомии.

## Финансирование

Работа инициативная. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей изделий медицинского назначения авторы не получили.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Manninger J, Bosch U, Cserháti P, Fekete K, Kazár G. Internal fixation of femoral neck fractures. An atlas. Vienna: Springer; 2007. 312 p. doi.org/10.1007/978-3-211-68585-3
2. Said GZ, Farouk O, Said HG. Valgus intertrochanteric osteotomy with single-angled 130° plate fixation for fractures and non-unions of the femoral neck. *Int Orthop*. 2010 Dec;34(8):1291-95. doi: 10.1007/s00264-009-0885-z
3. Kuzyk PRT, Angelini M, Waddell JP, McKee MD, Schemitsch EH. Surgical techniques for the management of proximal femoral fracture nonunions. *Oper. Tech Orthop*. 2008 Apr;18(2):114-20. https://doi.org/10.1053/j.oto.2008.10.001
4. Gavaskar AS, Srinivasan P, Jeyakumar B, Raj RV. Valgus intertrochanteric osteotomy for femur neck pseudoarthrosis: a simple solution to a complex problem that has stood the test of time. *Int Orthop*. 2020 Apr;44(4):635-43. doi: 10.1007/s00264-019-04353-7
5. Varghese VD, Livingston A, Boopalan PR, Jepegnanam TS. Valgus osteotomy for nonunion and neglected neck of femur fractures. *World J Orthop*. 2016 May 18;7(5):301-7. doi: 10.5312/wjo.v7.i5.301
6. Karev DB, Barsukov VG. Biomechanical analysis of two point asymmetric screw fixation with implant for femoral neck fracture. *Acta Mechanica et Automatica*. 2012;6(4):19-22.

## REFERENCES

1. Manninger J, Bosch U, Cserháti P, Fekete K, Kazár G. Internal fixation of femoral neck fractures. An atlas. Vienna: Springer; 2007. 312 p. doi.org/10.1007/978-3-211-68585-3
2. Said GZ, Farouk O, Said HG. Valgus intertrochanteric osteotomy with single-angled 130° plate fixation for fractures and non-unions of the femoral neck. *Int Orthop*. 2010 Dec;34(8):1291-95. doi: 10.1007/s00264-009-0885-z

3. Kuzyk PRT, Angelini M, Waddell JP, McKee MD, Schemitsch EH. Surgical techniques for the management of proximal femoral fracture nonunions. *Oper. Tech Orthop.* 2008 Apr;18(2):114-20. <https://doi.org/10.1053/j.oto.2008.10.001>

4. Gavaskar AS, Srinivasan P, Jeyakumar B, Raj RV. Valgus intertrochanteric osteotomy for femur neck pseudoarthrosis: a simple solution to a complex problem that has stood the test of time. *Int Orthop.* 2020

Apr;44(4):635-43. doi: 10.1007/s00264-019-04353-7

5. Varghese VD, Livingston A, Boopalan PR, Jepegnanam TS. Valgus osteotomy for nonunion and neglected neck of femur fractures. *World J Orthop.* 2016 May 18;7(5):301-7. doi: 10.5312/wjo.v7.i5.301

6. Karev DB, Barsukov VG. Biomechanical analysis of two point asymmetric screw fixation with implant for femoral neck fracture. *Acta Mechanica et Automatica.* 2012;6(4):19-22.

#### Адрес для корреспонденции

230015, Республика Беларусь,  
г. Гродно, ул. Курчатова, 1 а,  
Гродненский государственный  
университет имени Янки Купалы,  
кафедра технической механики,  
тел.: 8 (0152) 41-08-73,  
e-mail: v.g.barsukov@grsu.by,  
Барсуков Владимир Георгиевич

#### Address for correspondence

230015, Republic of Belarus,  
Grodno, Kurchatov str., 1a,  
Yanka Kupala State University of Grodno,  
Department of Technical Mechanics,  
tel.: 8 (0152) 410873,  
e-mail: v.g.barsukov@grsu.by,  
Barsukov Vladimir Georgievich

#### Сведения об авторах

Барсуков Владимир Георгиевич, д.тех.н., доцент, заведующий кафедрой технической механики, Гродненский государственный университет имени Янки Купалы, г. Гродно, Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0000-0001-5490-9293>

Дейкало Валерий Петрович, д.м.н., профессор кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ, Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0000-0001-7768-3696>

Горбачев Александр Евгеньевич, врач высшей категории ортопедо-травматологического отделения № 1, Гродненская клиническая больница скорой медицинской помощи, г. Гродно, Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0000-0002-5651-0005>

Кошман Геннадий Алексеевич, к.м.н., старший преподаватель кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0000-0001-7451-1282>

#### Information about the authors

Barsukov Vladimir G., MD, Associate Professor, Head of the Department of Technical Mechanics, Yanka Kupala State University of Grodno, Grodno, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0001-5490-9293>

Deikalo Valeriy P., MD, Professor of the Department of Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery, Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0001-7768-3696>

Gorbachyov Alexander E., Orthopedic Surgeon of Higher Category of the Department of Traumatology and Orthopedics, Grodno City Clinical Hospital of Emergency Care, Grodno, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0002-5651-0005>

Koshman Gennadiy A., PhD, Senior Lecturer of the Department of Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery, Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0001-7451-1282>

#### Информация о статье

Поступила 12 декабря 2019 г.

Принята в печать 13 июля 2020 г.

Доступна на сайте 1 сентября 2020 г.

#### Article history

Arrived: 12 December 2019

Accepted for publication: 13 July 2020

Available online: 1 September 2020



## КЛИНИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ, ТИПЫ КОСЫХ ВРОЖДЕННЫХ ПАХОВЫХ ГРЫЖ И ОСОБЕННОСТИ ИХ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ГЕРНИОРАФИИ

Тюменский государственный медицинский университет<sup>1</sup>,  
Областная клиническая больница № 2<sup>2</sup>, г. Тюмень,  
Российская Федерация

**Цель.** Оптимизировать операцию внебрюшинной герниорафии у детей методом LASSO, путем индивидуального подхода к проведению лигатуры в зависимости от анатомического типа внутреннего пахового кольца, выявленного при диагностической лапароскопии.

**Материал и методы.** Проанализированы истории болезней 350 детей за период с января 2018 по май 2019 года. Мальчиков было 256 (73,1%), девочек 94 (26,9%). Возраст детей варьировал от 1 до 204 месяцев. В качестве метода операции у всех пациентов применялась модифицированная методика LASSO. Ее суть заключалась в применении оригинального устройства для осуществления экстракорпорального лигирования внутреннего пахового кольца. Ретроспективно были оценены непосредственные интраоперационные данные, такие как тип пахового кольца и длительность операции.

**Результаты.** У 350 пациентов выявлено 545 паховых колец справа и слева (с учетом одно- и двусторонней паховой грыжи). Выделено пять типов колец: тип 1 – щелевидное; тип 2а – треугольное, без складок брюшины; тип 2б – треугольное, со складками брюшины; тип 3а – овальное, без складок брюшины; тип 3б – овальное, со складками брюшины.

Наиболее часто встречалось кольцо типа 3а – 246 колец. Наиболее редко кольцо типа 2б – 45 колец. Постановка дополнительного манипулятора осуществлялась в 33 случаях, причем в 22 из них имело место кольцо типа 3б. У этих 22 пациентов (24 паховых кольца) получено сокращение средней длительности операции с 39,6±5,8 мин до 20±5,8 мин.

**Заключение.** При лапароскопическом лечении паховой грыжи необходимо учитывать визуальную структуру внутреннего пахового кольца. Всего их существует пять типов: 1, 2а, 2б, 3а, 3б. При выявлении пахового кольца типа 3б требуется постановка дополнительного троакара для манипулятора, что облегчает внебрюшинное проведение лигатуры и существенно сокращает длительность вмешательства.

*Ключевые слова:* паховая грыжа, дети, внутреннее паховое кольцо, паховая область, лапароскопическое грыжеисечение, детская хирургия

**Objective.** To optimize the operation of the extraperitoneal laparoscopic hernia repair in children by LASSO method, using the individual approach to carrying out a ligature depending on the anatomic type of the internal inguinal ring revealed on diagnostic laparoscopy.

**Methods.** Case histories (n=350) of children, from January, 2018 till May, 2019 were analyzed. There were 256 boys (73,14%) and 94 girls (26,86%). The age of children varied from 1 to 204 months. The operation method in all patients was the modified LASSO technique. The point was to use the original device for implementation of an extracorporeal ligation of the internal inguinal ring. Direct intraoperative data, such as the type of an inguinal ring and duration of operation were evaluated retrospectively.

**Results.** 545 inguinal rings on the right and on the left (taking into account uni- and bilateral inguinal hernia) were revealed. There are five types of rings: type 1 – with slit-shaped opening, slit shaped; type 2a – with a triangle shaped opening, triangular without peritoneal folds; type 2b – triangular with peritoneal folds; type 3a – oval without peritoneal folds; type 3b – oval with peritoneal folds.

Type 3a was the most common type of ring (n=246). Type 2b (n=45) was the most rare. Implementation of the additional manipulator was carried out in 33 cases, in 22 of them the ring was of 3b type. In these 22 patients (24 inguinal rings) the reduction of mean duration of operation with 39,58±5,82 min. up to 20±5,77 min was obtained.

**Conclusion.** In laparoscopic treatment of inguinal hernia it is necessary to consider visual structure of an internal inguinal ring. There are five types of them in total: 1, 2a, 2b, 3a, 3b. When the internal inguinal ring (3b type) is revealed, it is necessary to introduce an additional trocar for the manipulator that facilitates extra peritoneal carrying out ligature during such operation and significantly reduces intervention duration.

*Keywords:* inguinal hernia, children, internal inguinal ring, inguinal region, laparoscopic hernia repair, pediatric surgery



**Научная новизна статьи**

Впервые выделены формы внутреннего пахового кольца при врожденной паховой грыже в зависимости от лапароскопической визуализации, проанализирована частота их встречаемости у детей разного пола. Установлен тип кольца, при котором необходима постановка дополнительного манипулятора с целью сокращения времени оперативного лечения.

**What this paper adds**

Up to date, the shapes of the inner inguinal ring in congenital inguinal hernia depending on laparoscopic imaging were determined, the frequency of their occurrence in children of different sex was analyzed. The type of ring in which it is necessary to place an additional manipulator to reduce the time of surgical treatment was established.

**Введение**

Оперативные вмешательства по поводу паховых грыж составляют около 40% всех плановых операций, проводимых у детей [1, 2]. Еще 15 лет назад основным доступом являлся косой разрез в паховой области. Но с 2000 года начала набирать популярность и в настоящее время является наиболее используемой лапароскопическая методика. Значимым ее преимуществом является возможность выявления нарушения облитерации контралатерального влагалищного отростка брюшины (ВОБ), что встречается с частотой от 20 до 66% [3, 4, 5]. Также можно отметить ее малую травматичность, косметичность и снижение продолжительности в особенности при двусторонней патологии [6, 7, 8]. Применяются как интра-, так и экстракорпоральные методы, которые направлены на лигирование внутреннего пахового кольца (герниография) [9, 10, 11].

Метод Laparoscopically Assisted Simple Suturing Obliteration (LASSO) — одна из последних предложенных и наиболее широко распространенных экстракорпоральных методик [12], суть которой заключается в проведении лигатуры внебрюшинно вокруг внутреннего пахового кольца [13, 14]. Сложности выполнения операции связаны с формами внутреннего пахового кольца и выраженностью складок брюшины. Данные факторы не учитываются детскими хирургами, что влияет на результаты оперативного вмешательства.

При анализе литературы не найдено анатомической классификации типов внутреннего пахового кольца. В связи с чем разработка такой

классификации, основанной на визуализации во время диагностической лапароскопии, является актуальной и поможет детским хирургам в выборе оптимального подхода к проведению операции.

**Цель.** Оптимизировать операцию внебрюшинной герниографии методом LASSO у детей, путем индивидуального подхода к проведению лигатуры в зависимости от анатомического типа внутреннего пахового кольца, выявленного при диагностической лапароскопии.

**Материал и методы**

Для достижения поставленной цели были проанализированы истории болезни 350 детей, с января 2018 по май 2019 года, получавших лечение модифицированным методом LASSO в детском хирургическом отделении №1 Областной клинической больницы 2 г. Тюмени за период по поводу врожденной косой паховой грыжи. Мальчиков было 256 (73,14%), девочек — 94 (26,86%). 328 детей поступили с диагнозом односторонней (справа — 216, слева — 112, из них рецидивных грыжи — 3, сочетание паховой и пупочной грыжи — 69) врожденной косой паховой грыжи, и лишь у 22 детей до операции грыжа определялась с обеих сторон (из них в сочетании с пупочной грыжей — 5).

Возраст детей варьировал от 1 до 204 месяцев. Средний возраст  $57,8 \pm 42,4$  (M $\pm$  $\sigma$ ). Распределение детей по возрасту представлено в таблице 1.

Операция проводится в следующем образом: положение пациента в позиции Тренделенбурга с небольшим валиком под тазом

Таблица 1

**Распределение оперированных детей по возрасту  
(классификация А.В. Мазурина, И.М. Воронцова, 1985 г)**

Возрастная категория	Абс. кол.-во/%
Новорожденные (до 28 дней)	5 (1,4%)
Грудные дети (с 29 дней до конца 1-го года жизни)	58 (16,6%)
Период раннего детства (от 1 года до 3 лет)	86 (24,6%)
Дошкольный период (с 3 до 6 лет)	112 (32%)
Младший школьный период (7-11 лет)	73 (20,8%)
Старший школьный период (с 12 лет и старше)	16 (4,6%)

для лучшей визуализации пахового кольца. Троякар для оптики (5 мм) заводится по нижней умбиликальной складке открытым методом либо в случае наличия сопутствующей пупочной грыжи, через дефект апоневроза. Давление газа в брюшной полости 5–6 мм рт.ст. При ревизии внутренних паховых колец у 173 (52,74%) детей, взятых в операционную с односторонней грыжей, выявлено открытое внутреннее паховое кольцо и с контралатеральной стороны, и операция проведена с двух сторон. Под видеоконтролем на коже передней брюшной стенки, над проекцией середины внутреннего пахового кольца, пункционно до преперитонеального положения заводится игла для герниорафии с двумя нитями: одна — образующая лассо и вторая основная. Под визуальным контролем игла продвигается по медиальной полуокружности внутреннего пахового кольца. Выкол иглы в брюшную полость через брюшину производится на уровне 6 часов условного циферблата. У мальчиков обязательным условием является то, что семявыносящий проток и его сосуды должны оказаться ниже иглы. Оптика помещается в просвет лигатурной петли (как «стопор»), и игла извлекается, но только до преперитонеального положения. При достижении иглой положения над брюшиной, начинается ее проведение по наружной полуокружности пахового кольца с выколом на месте первого прокола брюшины, с проведением свободного конца лигатуры в ранее сформированную петлю. Игла извлекается, и при помощи петли основная нить вытягивается на переднюю брюшную стенку, охватив всю окружность внутреннего пахового кольца. Узел формируется экстраперитонеально и погружается непосредственно на брюшину, закрывая внутреннее паховое кольцо. В случае технических трудностей, которые не позволяют выполнить оперативное вмешательство по вышеуказанной методике, производится постановка дополнительного 3 мм троакара для манипулятора в правой или левой подвздошной области, при помощи которого осуществляется тракция брюшины в области внутреннего пахового кольца с целью облегчения преперитонеального проведения иглы. При сложности отсепаровывания элементов семенного канатика от брюшины у мальчиков, проводится гидродессекция путем присоединения шприца, наполненного стерильным физиологическим раствором, к канюле иглы и введения раствора в предбрюшинное пространство в необходимом количестве.

Оценка результатов проводилась при ана-

лизе протоколов операции и протоколов течения анестезии из электронных медицинских карт стационарного больного. Учитывались: тип пахового кольца согласно классификации, факт постановки дополнительного троакара, время, потребовавшееся хирургу для решения вопроса о необходимости дополнительного манипулятора, длительность операции.

### Статистика

Статистический анализ проводили с помощью пакета статистических программ Statistica v. 12 (Stat. Soft inc). Нормальность распределения количественных признаков оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Поскольку распределение всех оцениваемых непрерывных переменных не отличалось от нормального, данные описывали в виде среднего арифметического и стандартного отклонения. Для всех расчетов использовали уровень доверительной вероятности 95% (альфа-ошибка 5%).

### Результаты

Во время выполнения операции было отмечено, что визуально открытые внутренние паховые кольца имеют различную форму и складчатость брюшины. Проанализировав интраоперационную картину внутренней поверхности переднебоковой стенки живота, выявлена определенная закономерность, в результате которой классифицированы следующие типы паховых колец.

Тип 1 — щелевидное. Представляет собой щелевидную складку брюшины, имеющую вертикальную, горизонтальную или косую ориентацию (рис. 1).

Тип 2а — треугольное без складок брюши-

Рис. 1. Паховое кольцо тип 1 — щелевидное.



ны. Такое кольцо имеет треугольную форму, верхушка которого ориентирована медиально (рис. 2).

Тип 2б – треугольное, со складками брюшины. В отличие от предыдущего, имеет избыточную складчатость брюшины по периметру (рис. 2).

Тип 3а – овальное, без складок брюшины. Имеет округлую форму различного диаметра (рис. 3).

Тип 3б – овальное, со складками брюшины. Имеет округлую форму и избыточную складчатость брюшины по периметру (рис. 3).

На рисунках 4 и 5 представлено распределение типов паховых колец с правой и левой стороны.

Слева чаще встречается кольцо типа 3а (45%) и типа 2а (58,24%), реже всего – кольцо типа 2б (7%).

Справа чаще всего встречается кольцо 3а типа (46%), и 2а типа (28%), реже всего кольцо типа 1 (6%).

Анализ протоколов операций выявил 33 ребенка, которым для внебрюшинного проведения лигатуры по окружности внутреннего

пахового кольца потребовалась постановка дополнительного троакара. Полученные результаты представлены в таблице 2.

У 33 оперированных пациентов выявлено 11 паховых колец типа 3а, 24 – типа 3б, 7 – типа 2а, 4 – типа 1. Кольца типа 2б не выявлено. Таким образом, наиболее частые кольца, при которых выполнялась постановка дополнительного троакара – тип 3б. В 18 случаях этот троакар был установлен в начале операции, в 15 – в конце.

Оценка продолжительности операции в зависимости от времени начала постановки дополнительного троакара у 22 пациентов с типом пахового кольца 3б (24 кольца) выявила значимое различие (таблица 3).

Из таблицы и рисунка видно, что при обнаружении пахового кольца типа 3б постановка манипулятора в начале операции, сразу после обнаружения, сокращает среднюю длительность операции с  $39,6 \pm 5,8$  мин. до  $20 \pm 5,8$  мин.

Исходя из полученных в ходе анализа данных, нами предложен алгоритм операции в зависимости от выявленного типа пахового кольца (рис. 6).

Рис. 2. Паховое кольцо

тип 2а



тип 2б



Рис. 3. Паховое кольцо

тип 3а



тип 3б



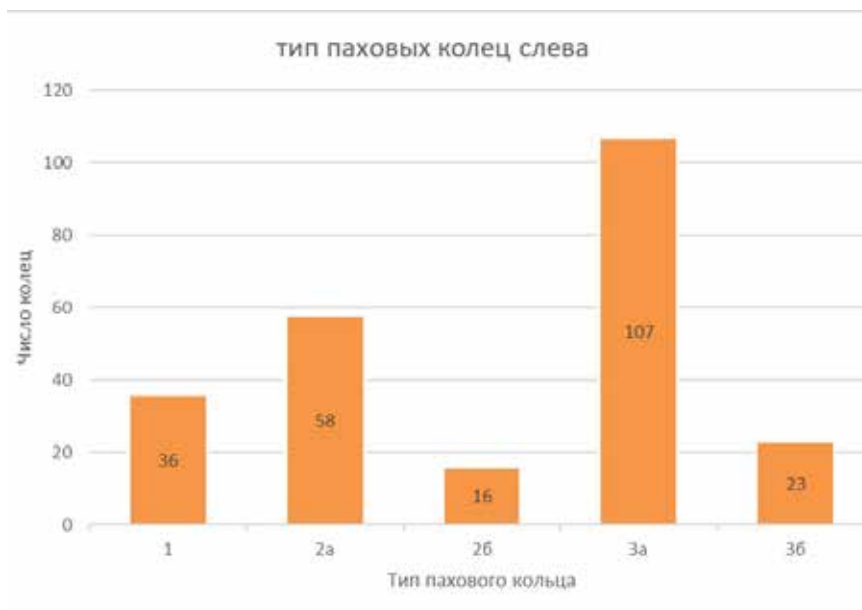


Рис. 4. Распределение типов паховых колец слева.



Рис. 5. Распределение типов паховых колец справа.

Таблица 2

**Соотношение типа внутреннего пахового кольца и использования при операции дополнительного манипулятора**

Использование манипулятора	Кол-во операций	Всего паховых колец	Тип 1	Тип 2a	Тип 2б	Тип 3a	Тип 3б
Всего	33	46 (100%)	4 (8,9%)	7 (15,1%)	0	11 (23,9%)	24 (52,1%)
в начале операции	18	24 (100%)	2 (8,4%)	6 (25%)	0	6 (25%)	10 (41,6%)
в конце операции	15	22 (100%)	2 (9,1%)	1 (4,5%)	0	5 (22,7%)	14 (63,7%)

Таблица 3

**Длительность операции при постановке дополнительного манипулятора (мин)**

Показатели	В начале операции	В конце операции
Количество	10	14
Среднее значение	20	39,58
Стандартное отклонение	5,8	5,8
Минимум	10	30
Максимум	30	50



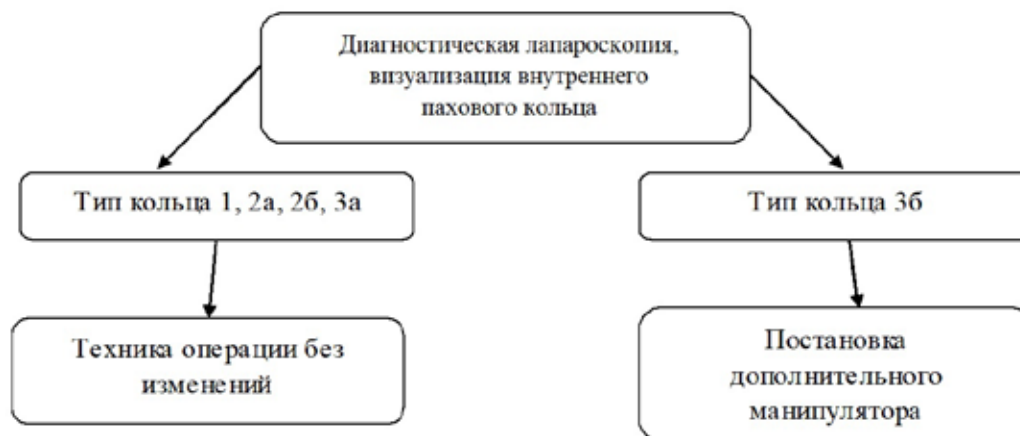


Рис. 6. Схема-алгоритм течения операции в зависимости от вида пахового кольца.

### Обсуждение

Оперативное лечение паховой грыжи у детей является актуальной проблемой в связи с большой распространенностью данной патологии и отсутствием консервативных методов лечения. В XXI веке, с развитием медицинских технологий, предпочтение отдается малоинвазивным и высокоэффективным методикам, одной из которых является экстракорпоральная герниорафия. Существует множество модификаций данного способа, но каждый из способов не может быть унифицированным в связи с наличием множества факторов, таких как возраст, пол пациента, опыт хирурга и анатомические предпосылки в строении внутреннего пахового кольца. В своей работе мы попытались выявить анатомические особенности эндоскопической картины внутреннего пахового кольца у детей с паховой грыжей. С этой целью мы выделили несколько типов пахового кольца, которые характеризуют его форму. Всего их выявлено 5. Проведен анализ встречаемости этих типов в зависимости от стороны. Выявлено, что наиболее часто как справа, так и слева встречается кольцо типа 3а – овальное, без складок брюшины. Оно имеет округлую форму различного диаметра. В результате анализов протоколов операций выявлено, что в 9,5% случаев выполнялась постановка дополнительного троакара. Чтобы оценить взаимосвязь между постановкой дополнительного троакара и длительностью операции, у этих пациентов был проведен анализ типов паховых колец, в 52,1% случаев выявлено паховое кольцо типа 3б. Далее достоверно установлено, что в случае если в при диагностическом осмотре проекции внутреннего пахового кольца выявлен 3б его тип, то постановка дополнительного троакара перед началом герниорафии снижает продолжительность операции почти в 2 раза.

### Заключение

При лапароскопическом лечении паховой грыжи необходимо учитывать визуальную структуру внутреннего пахового кольца. Всего их существует пять типов. При выявлении некоторых типов пахового кольца требуется постановка дополнительного троакара для манипулятора в начале операции, что облегчает внебрюшинное проведение лигатуры и существенно сокращает длительность вмешательства.

### Финансирование

Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований Тюменского государственного медицинского университета.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Этические аспекты.

#### Одобрение комитета по этике

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Тюменского государственного медицинского университета.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Умешов АУ. Некоторые особенности лечения паховых грыж у детей. *Вестн АГИУВ*. 2011;(2):67–69. <https://cyberleninka.ru/article/n/nekotorye-osobennosti-lecheniya-pahovyh-gryzh-u-detey>
2. Takehara H, Ishibashi H, Satoh H, Fukuyama T, Iwata T, Tashiro S. Laparoscopic surgery for inguinal lesions of pediatric patients. In: *Proceedings of the 7th World Congress of Endoscopic Surgery*; Singapore, June 1-4, 2000. p. 537-42.
3. Esposito C, St Peter SD, Escolino M, Juang D, Settini A, Holcomb GW 3rd. Laparoscopic versus

- open inguinal hernia repair in pediatric patients: a systematic review. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2014 Nov;24(11):811-18. doi: 10.1089/lap.2014.0194
4. Draus JM, Kamel S, Seims A, Rescorla FJ. The role of laparoscopic evaluation to detect a contralateral defect at initial presentation for inguinal hernia repair. *Am Surg*. 2011 Nov;77(11):1463-66. doi: 10.1177/000313481107701134
  5. Shalaby R, Ismail M, Samaha A, Yehya A, Ibrahim R, Gouda S, Helal A, Alsamahy O. Laparoscopic inguinal hernia repair; experience with 874 children. *J Pediatr Surg*. 2014 Mar;49(3):460-64. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2013.10.019
  6. Спахи ОВ, Копылов ЕП, Пахольчук АП. Лапароскопическое лечение паховых грыж у детей. *Медицина Неотлож Состояний*. 2016;(1):84-87. <http://www.mif-ua.com/archive/article/42349>
  7. Kimura T, Yamauchi K, Ihara Y, Sawai T, Kosumi T, Yonekura T. Single-site laparoscopic herniorrhaphy using needle instruments for inguinal hernias in children: a novel technique. *Surg Today*. 2012 Jan;42(1):100-3. doi: 10.1007/s00595-011-0020-9.
  8. Стальмахович ВН. Выбор рационального способа лечения паховых грыж у детей. *Сиб Мед Журн (Иркутск)*. 2001;24(1):50-52. <https://cyberleninka.ru/article/n/vybor-ratsionalnogo-sposoba-lecheniya-pahovyh-gryzh-u-detey>
  9. Козлов ЮА, Новожилов ВА, Распутин АА, Ковальков КА, Чубко ДМ, Барадиева ПЖ, Звонков ДА, Тимофеев АД, Очиров ЧБ, Распутина НВ, Ус ГП, Кузнецова НН. Лечение паховых грыж у детей: обзор лапароскопических методов, или история «крючков и игл». *Эндоскоп Хирургия*. 2017;23(1):33-43. doi: 10.17116/endoskop201723133-43
  10. Ibrahim MM. Two ports laparoscopic inguinal hernia repair in children. *Minim Invasive Surg*. 2015;2015:821680. Published online 2015 Feb 16. doi: 10.1155/2015/821680
  11. Helal AA. Laparoscopic single instrument closure of inguinal hernia in female children: A novel technique. *J Pediatr Surg*. 2015 Sep;50(9):1613-16. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.05.003
  12. Li S, Li M, Wong KK, Liu L, Tam PK. Laparoscopically assisted simple suturing obliteration (LASSO) of the internal ring using an epidural needle: a handy single-port laparoscopic herniorrhaphy in children. *J Pediatr Surg*. 2014 Dec;49(12):1818-20. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.09.027
  13. Козлов ЮА, Новожилов ВА, Распутин АА, Краснов ПА. Технология единого лапароскопического доступа в лечении паховых грыж у детей раннего возраста. *Аннaлы Хирургии*. 2013;(6):31-37. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21474770>
  14. Столяр АВ, Аксельров МА, Сахаров СП. Врожденная паховая грыжа – как оперировать? *Мед Наука и Образование Урала*. 2016;17(2):111-15. <https://elibrary.ru/item.asp?id=26283619>
  1. Umesh AU. Some features of the treatment of inguinal hernias in children. *Vestn AGIUV*. 2011;(2):67-69. <https://cyberleninka.ru/article/n/nekotorye-osobennosti-lecheniya-pahovyh-gryzh-u-detey> (In Russ.)
  2. Takehara H, Ishibashi H, Satoh H, Fukuyama T, Iwata T, Tashiro S. Laparoscopic surgery for inguinal lesions of pediatric patients. In: Proceedings of the 7th World Congress of Endoscopic Surgery; Singapore, June 1-4, 2000. p. 537-42.
  3. Esposito C, St Peter SD, Escolino M, Juang D, Settini A, Holcomb GW 3rd. Laparoscopic versus open inguinal hernia repair in pediatric patients: a systematic review. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2014 Nov;24(11):811-18. doi: 10.1089/lap.2014.0194
  4. Draus JM, Kamel S, Seims A, Rescorla FJ. The role of laparoscopic evaluation to detect a contralateral defect at initial presentation for inguinal hernia repair. *Am Surg*. 2011 Nov;77(11):1463-66. doi: 10.1177/000313481107701134
  5. Shalaby R, Ismail M, Samaha A, Yehya A, Ibrahim R, Gouda S, Helal A, Alsamahy O. Laparoscopic inguinal hernia repair; experience with 874 children. *J Pediatr Surg*. 2014 Mar;49(3):460-64. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2013.10.019
  6. Spakhi OV, Kopylov EP, Pakhol'chuk AP. Лапароскопическое лечение паховых грыж у детей. *Медицина Неотлож Состояний*. 2016;(1):84-87. <http://www.mif-ua.com/archive/article/42349OB> (In Ukr)
  7. Kimura T, Yamauchi K, Ihara Y, Sawai T, Kosumi T, Yonekura T. Single-site laparoscopic herniorrhaphy using needle instruments for inguinal hernias in children: a novel technique. *Surg Today*. 2012 Jan;42(1):100-3. doi: 10.1007/s00595-011-0020-9.
  8. Slalmakhovich VN. Reasonable approach to the surgical treatment of inguinal hernia in children. *Sib Med Zhurn (Irkutsk)* 2001;24(1):50-52. <https://cyberleninka.ru/article/n/vybor-ratsionalnogo-sposoba-lecheniya-pahovyh-gryzh-u-detey> (In Russ.)
  9. Kozlov YuA, Novozhilov VA, Rasputin AA, Kovalkov KA, Chubko DM, Baradieva PZh, Zvonkov DA, Timofeev AD, Ochirov ChB, Rasputina NV, Us GP, Kuznetsova NN. Treatment of inguinal hernias in children: review of laparoscopic techniques, or history of «hooks and needles». *Endoskop Khirurgiia*. 2017;23(1):33-43. doi: 10.17116/endoskop201723133-43 (In Russ.)
  10. Ibrahim MM. Two ports laparoscopic inguinal hernia repair in children. *Minim Invasive Surg*. 2015;2015:821680. Published online 2015 Feb 16. doi: 10.1155/2015/821680
  11. Helal AA. Laparoscopic single instrument closure of inguinal hernia in female children: A novel technique. *J Pediatr Surg*. 2015 Sep;50(9):1613-16. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.05.003
  12. Li S, Li M, Wong KK, Liu L, Tam PK. Laparoscopically assisted simple suturing obliteration (LASSO) of the internal ring using an epidural needle: a handy single-port laparoscopic herniorrhaphy in children. *J Pediatr Surg*. 2014 Dec;49(12):1818-20. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.09.027
  13. Kozlov YuA, Novozhilov VA, Rasputin AA, Krasnov P.A. Technology of the single-incision laparoscopic surgery in the treatment of inguinal hernias in infants. *Annaly Khirurgii*. 2013;(6):31-37. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21474770> (In Russ.)
  14. Stolyar AV, Akselrov MA, Saharov SP. Congenital inguinal hernia – how to operate? *Med Nauka i Obrazovanie Urala*. 2016;17(2):111-15. <https://elibrary.ru/item.asp?id=26283619> (In Russ.)

## REFERENCES

**Адрес для корреспонденции**

625027, Российская Федерация,  
Тюменская область, г. Тюмень,  
ул. Мельникайте, 75, корпус 2,  
Областная клиническая больница №2,  
хирургическое отделение № 1,  
тел.: +7 92 22 67 52 92,  
e-mail: stolyar.al@yandex.ru,  
Столяр Александр Владимирович

**Сведения об авторах**

Аксельров Михаил Александрович, д.м.н., заведующий кафедрой детской хирургии, Тюменский государственный медицинский университет, заведующий детским хирургическим отделением № 1, Областная клиническая больница № 2, г. Тюмень, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0001-6814-8894>

Пантелеев Сергей Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, топографической анатомии и оперативной хирургии, Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0002-3006-6620>

Столяр Александр Владимирович, врач детский хирург, детское хирургическое отделение № 1, Областная клиническая больница № 2, г. Тюмень, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0002-0704-5418>

Маргарян Артур Ванушович, д.м.н., профессор кафедры анатомии человека, топографической анатомии и оперативной хирургии, Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0003-3497-8157>

Вихарева Лариса Владимировна, д.м.н., профессор, профессор кафедры анатомии человека, топографической анатомии и оперативной хирургии, Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0001-6864-4417>

**Информация о статье**

*Получена 12 июля 2019 г.*

*Принята в печать 13 июля 2020 г.*

*Доступна на сайте 1 сентября 2020 г.*

**Address for correspondence**

625027 Russian Federation,  
Tyumen region, Tyumen, Melnikayte str., 75, 2  
Regional Clinical Hospital No2,  
Surgical Unit No1  
tel.: +7 92 22 67 52 92,  
e-mail: stolyar.al@yandex.ru,  
Stolyar Aleksandr V.

**Information about the authors**

Akselrov Mikhail A., MD, Head of the Pediatric Surgery Department, Tyumen State Medical University, Head of the Surgical Unit No1, Regional Clinical Hospital No2, Tyumen, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-6814-8894>

Panteleev Sergei M., MD, Head of the Department of Human Anatomy, Topographic Anatomy and Operative Surgery, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-3006-6620>

Stolyar Aleksandr V., Pediatric Surgeon, the Surgical Unit No1, Regional Clinical Hospital No2, Tyumen, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-0704-5418>

Margaryan Artur V., MD, Professor of the Pediatric Surgery Department, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-3497-8157>

Vikhareva Larisa V., MD, Professor of the Pediatric Surgery Department, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-6864-4417>

**Article history**

*Arrived: 12 July 2019*

*Accepted for publication: 13 July 2020*

*Available online: 1 September 2020*



## СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ БУПИВАКАИНА И ЛЕВОБУПИВАКАИНА ДЛЯ СПИНАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЯХ

Могилёвская областная больница<sup>1</sup>, г. Могилёв,  
Витебский государственный медицинский университет<sup>2</sup>, г. Витебск,  
Республика Беларусь

**Цель.** Оценить эффективность бупивакаина и левобупивакаина для спинальной анестезии при операциях на нижних конечностях.

**Материал и методы.** Показания для анестезии – оперативное вмешательство на тазобедренном суставе, бедре, коленном суставе. Пациенты были случайным образом распределены на две группы: в 1-й группе (1Б) спинальную анестезию выполняли 3 мл 0,5% бупивакаина (38 пациентов); во 2-й группе (2Л) – 3 мл 0,5% левобупивакаина (38 пациентов). Интратекальные инъекции выполнялись иглой типа «Pencil point» калибром 24 G или 25 G в межпозвоночном промежутке L3-L4. Спинальная пункция выполнялась в положении пациента сидя на столе. Первичной конечной точкой была необходимость перехода на другой вид обезболивания, либо необходимость в дополнительном использовании наркотических анальгетиков, либо применение местной анестезии в начале или в процессе операции.

**Результаты.** У 6 пациентов (15,7%) группы 2Л во время операции возникла необходимость купирования болевого синдрома наркотическими анальгетиками (фентанил) интраоперационно либо применения местной анестезии. Получены достоверные отличия между группами в необходимости дополнительного интраоперационного обезболивания:  $p < 0,05$ .

У всех пациентов группы 1Б развился полный сенсорный блок в течение 4 (3; 5) мин. В группе 2Л полный сенсорный блок развился у 34 пациентов (89,4%) в течение 9 (5; 14) мин, получены статистически значимые различия между группами,  $p < 0,05$  ( $p = 0,000001$ ).

Длительность периода анальгезии между группами статистически не отличалась и составила в 1Б группе 242 (212; 270) мин, в 2Л группе 250 (204; 288) минут,  $p > 0,05$ .

**Заключение.** Исследование определило 84,3% эффективность левобупивакаина в сравнении с бупивакаином при интратекальном введении в равных объемах и количестве. Дальнейшие исследования с большим количеством пациентов необходимы, чтобы определиться, может ли левобупивакаин быть равным бупивакаину по своей эффективности.

*Ключевые слова:* спинальная анестезия, левобупивакаин, бупивакаин, интратекальное введение, эффективность

**Objective.** To evaluate efficiency of bupivacaine and levobupivacaine for spinal anesthesia for lower limb surgery.

**Methods.** Anesthesia indicates in patients undergoing operations on the hip joint, thigh, knee joint. Patients were randomly divided into two groups: in group 1 (1B) spinal anaesthesia with 0.5% bupivacaine 3 ml: (38 patients); in group 2 (2L) – 0.5% levobupivacaine 3 ml (38 patients) was performed. Intrathecal administrations were performed with “Pencil point” needle (24G or 25G caliber) into the intervertebral space L3-L4. Spinal puncture was performed in sitting position on the table. The primary endpoint was the need switching from one drug to another type of analgesia, or the need for additional use of narcotic analgesics, or the use of local anesthesia at the onset or during surgery.

**Results.** During surgery in 6 patients (15.7%) of group 2L, there was a need to relieve pain by narcotic analgesics (fentanyl) intraoperatively or using local anesthesia. The reliable differences between the groups regarding the need for additional intraoperative analgesia were obtained:  $p < 0.05$ .

All patients in group 1B developed a complete sensory block within 4 (3; 5) min. In group 2L, the full sensory block developed in 34 patients (89.4%) within 9 (5; 14) minutes; statistically significant differences between the groups were obtained,  $p < 0.05$  ( $p = 0.000001$ ).

The duration of the analgesia period between the groups did not statistically differ and amounted to 242 (212; 270) min in the 1B group, 250 (204; 288) min. in the 2L group,  $p > 0.05$ .

**Conclusion.** The research results demonstrated that levobupivacaine has been found to be efficacious (84,3%) compared with bupivacaine in the case of intrathecal administration (equal doses and quantity of both drugs).

Further studies with a large number of patients are necessary in order to determine whether levobupivacaine has been to be equally efficacious as bupivacaine.

*Keywords:* spinal anesthesia, levobupivacaine, bupivacaine, intrathecal administration, efficacy

Novosti Khirurgii. 2020 Jul-Aug; Vol 28 (4): 412-417  
A Comparison of Efficiency of Spinal Anesthesia with Bupivacaine  
and Levobupivacaine for Lower Extremity Surgery  
V.G. Piacherski, L.V. Muzyka

The articles published under CC BY NC-ND license



### Научная новизна статьи

Оценена эффективность спинальной анестезии при интратекальном применении изобарических 0,5% растворов бупивакаина и левобупивакаина при анестезиологическом обеспечении операций на конечностях. Изобарический 0,5% раствор бупивакаина был эффективен в 100% случаев, дополнительное обезболивание во время оперативного вмешательства не потребовалось. Изобарический 0,5% раствор левобупивакаина был эффективен в 84,3% случаев, у 15,7% пациентов потребовалось дополнительное обезболивание во время операции.

### What this paper adds

The effectiveness of spinal anesthesia with intrathecal application of isobaric 0.5% solutions of bupivacaine and levobupivacaine with anesthetic support of operations on the extremities was studied. Isobaric 0.5% bupivacaine solution was effective in 100% of cases; additional pain relief during surgery was not required. An isobaric 0.5% solution of levobupivacaine was effective in 84.3% of cases, and 15.7% of patients required additional analgesia during surgery.

### Введение

В повседневной практике анестезиолога для интратекального использования существуют различные местные анестетики, такие как бупивакаин, ропивакаин и левобупивакаин. В литературе описываются такие преимущества левобупивакаина, как меньшая кардиотоксичность, более длительный период анальгезии, более выраженная активность в отношении сенсорных волокон, чем в отношении моторных волокон [1, 2, 3]. Ранее на добровольцах была показана эффективность гипербарического левобупивакаина, эквивалентная гипербарическому бупивакаину при интратекальном введении [4].

Однако в литературе существуют различные данные о клинической эффективности левобупивакаина в сравнении с ропивакаином и бупивакаином. Так, при операциях на конечностях из 20 пациентов хирургическая анестезия развилась у 18 пациентов [5]. F. Fattorini et al. в своем исследовании заявили об одинаковой эффективности бупивакаина и левобупивакаина, однако при применении левобупивакаина у одного пациента была применена общая анестезия из-за недостаточной спинальной анестезии [6]. В других исследованиях также отмечена одинаковая эффективность этих двух препаратов, однако хирургическая удовлетворенность интраоперационным обезболиванием составила 92,9% для бупивакаина и 83,9% для левобупивакаина при анестезиологическом обеспечении при артроскопии коленного сустава [2].

В своем исследовании P. Gautier et al. отметили достаточно низкую эффективность левобупивакаина при кесаревом сечении в сравнении с бупивакаином и ропивакаином при интратекальном использовании: 80% против 97% и 87% соответственно [7].

Данные исследований эффективности

левобупивакаина в сравнении с бупивакаином различны, а в некоторых случаях и противоречивы. В повседневной анестезиологической практике анестезиолог должен быть уверен в выборе препарата для выполнения спинальной анестезии, а также быть осведомлен о возможных особенностях действия существующих местных анестетиков.

**Цель.** Оценить эффективность бупивакаина и левобупивакаина для спинальной анестезии при операциях на нижних конечностях.

### Материал и методы

Протокол был одобрен Комитетом по клиническим исследованиям, и от каждого пациента было получено письменное информированное согласие. В исследование были включены 76 пациентов, которым было показано оперативное вмешательство на тазобедренном суставе, бедре, коленном суставе.

Критерии включения пациентов в исследование: показание к оперативному вмешательству на тазобедренном суставе, бедре, коленном суставе; наличие письменного информированного согласия пациента о виде обезболивания и возможных осложнениях анестезии.

Критерии исключения: отказ пациента от применения предложенного вида обезболивания, возраст <18 лет, вес <50 кг, физический статус по ASA более 3, аллергические реакции в анамнезе на используемые препараты, коагулопатия, инфекционные поражения кожи в области инъекции, неврологические или нервно-мышечные заболевания, тяжелые заболевания печени или почечная недостаточность, невозможность сотрудничества с пациентом.

В ходе исследования было выполнено 76 спинальных анестезий у 76 пациентов. Пациенты были случайным образом распределены на две группы: в 1-й группе (1Б) спинальную

анестезию выполняли 3 мл 0,5% бупивакаина (38 пациентов); во 2-й группе (2Л) – 3 мл 0,5% левобупивакаина (38 пациентов).

Группы пациентов не имели статистически значимых отличий по возрасту и массе тела. Характеристика исследуемых групп пациентов представлена в таблице 1.

Интрастекальные инъекции выполнялись иглой типа «Pencilpoint» калибром 24 G или 25 G в межпозвоночном промежутке L3-L4. Спинальная пункция выполнялась в положении пациента сидя на столе. Анестезиолог, который не принимал участия в исследовании, готовил раствор для анестезии непосредственно перед инъекцией.

С целью премедикации за 20-30 минут до выполнения анестезии внутримышечно вводили атропин 0,5-0,8 мг. На операционном столе, перед проведением анестезии катетеризировали периферическую вену. Во время выполнения анестезии и во время операции осуществлялся мониторинг SPO<sub>2</sub>, ЭКГ, ЧСС и НАД.

Операцию разрешено было начать через 40 минут, если верхний уровень сенсорного блока достигал сегмента T5 или выше.

Критерием оценки эффективности анестезии была необходимость перехода на другой вид обезболивания, либо необходимость дополнительного использования наркотических анальгетиков, либо применение местной анестезии в процессе операции.

Сенсорные изменения регистрировались с двух сторон по среднеключичной линии, оценивались изменения ощущения укола иглой. Оценка кожной чувствительности осуществлялась каждые 2 минуты в течение 40 минут. Для оценки сенсорного блока использовалась следующая шкала: «++» – полный сенсорный блок (анестезия); «+» – не полный сенсорный блок, пациент не может дифференцировать тип раздражителя; «-» – кожная чувствительность сохранена в полном объеме.

Развитие моторного блока оценивалось по шкале Bromage (0-3) в течение 40 минут. Окончание моторного блока определялось как появление первых движений в нижних конечностях.

Длительность послеоперационного обезболивания оценивалась путем опроса пациента в послеоперационном периоде. Длительность

аналгезии оценивалась в послеоперационном периоде каждые 30 минут. Окончанием аналгезии считали тот момент, когда пациент отмечал появление боли. Болевые ощущения оценивались по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 0 (нет боли) до 10 (невыносимая боль). При возникновении болевых ощущений в области послеоперационной раны (1-2 балла), с целью послеоперационного обезболивания, внутримышечно вводился промедол 2%, 1 мл. Оценка аналгезии проводилась независимым анестезиологом, который не принимал участия в исследовании.

Первичной конечной точкой была необходимость перехода на другой вид обезболивания, либо необходимость в дополнительном использовании наркотических анальгетиков, либо применение местной анестезии в начале или в процессе операции. Вторичные конечные точки: время развития сенсорного и моторного блоков, длительность сенсорного и моторного блоков.

## Статистика

Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью программы Statistica 7.0. Данные представлены в виде медианы и квартилей (25th% и 75th%). Различия между группами считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Сравнение частот бинарного признака в двух несвязанных (независимых) группах проводилось путем анализа таблицы сопряженности (2×2). Определялся классический критерий Пирсона 2 (Chi-square), при наличии значений явлений 5 и менее применялся точный критерий Фишера (Fisher exact p). Различия между группами считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Сравнение количественных данных проводилось при помощи непараметрического теста Манна-Уитни.

## Результаты

Ни у одного пациента из группы 1Б не было необходимости в переходе на другой вид обезболивания или необходимости в дополнительном использовании наркотических анальгетиков и в применении местной анестезии в процессе операции. У 6 пациентов (15,7%) из группы 2Л

Таблица

### Характеристика исследуемых групп пациентов, Me (25th% и 75th%)

Характеристика групп	Группа 1 Б (бупивакаин), n=38	Группа 2 Л (левобупивакаин), n=38
Возраст, лет	58,5 (54; 63)	49,5 (36; 63)
Масса тела, кг	84,5 (76; 94)	80 (70; 90)
Пол (м/ж)	15/23	24/14

во время операции возникла необходимость купирования болевого синдрома наркотическими анальгетиками (фентанил) либо применения местной анестезии. Получены достоверные отличия между группами в необходимости дополнительного интраоперационного обезболивания:  $p < 0,05$ . Таким образом, при применении левобупивакаина для спинальной анестезии не потребовалось дополнительного интраоперационного обезболивания у 32 пациентов (84,3%).

У всех пациентов группы 1Б развился полный сенсорный блок (++) в течение 4 (3; 5) мин. В группе 2Л полный сенсорный блок развился у 34 пациентов (89,4%) в течение 9 (5; 14) мин, получены статистически значимые различия между группами,  $p < 0,05$ .

Не получено достоверных отличий в качестве развития сенсорного блока: в группе бупивакаина сенсорный блок развился у 100% пациентов, в группе левобупивакаина — у 89,4%,  $p > 0,05$ .

Полный моторный блок (Bromage 3) развился у всех пациентов группы 1Б в течение 8 (6; 11) мин. В группе 2Л полный моторный блок развился у 33 пациентов (86,8%) в течение 15 (10; 22) мин, во времени развития моторного блока получены достоверные отличия между группами,  $p < 0,05$ . Получены достоверные отличия в качестве развития моторного блока: в группе бупивакаина моторный блок развился у 100% пациентов, в группе левобупивакаина — у 86,8%,  $p < 0,05$ .

Длительность периода анальгезии между группами статистически не отличалась и составила в 1Б группе 242 (212; 270) мин, в 2Л группе 250 (204; 288) минут,  $p > 0,05$ .

Длительность моторного блока в 1Б группе составила 212,5 (197; 255) мин, в 2Л группе — 235,5 (199; 276) минуты. Достоверных различий не получено,  $p > 0,05$ .

### Обсуждение

Полученные данные о необходимости применения дополнительной анестезии во время операции (эффективность 84,2%) сопоставимы с данными, полученными P. Gautier et al. при субарахноидальном применении левобупивакаина при кесаревом сечении, где его эффективность составила 80% [7]. Также похожие данные были получены в другом исследовании: хирургическая удовлетворенность интраоперационным обезболиванием составила 92,9% для бупивакаина и 83,9% для левобупивакаина при анестезиологическом обеспечении при артроскопии коленного сустава [2]. Следует отметить, что в сравнении с исследованием

M. del-Rio-Vellosillo et al. было увеличено количество левобупивакаина и бупивакаина с 12,5 мг до 15 мг, однако эффективность левобупивакаина не увеличилась [2].

Однако в других исследованиях была показана высокая эффективность левобупивакаина при субарахноидальном применении [5, 8], но в исследовании P. Gautier et al. 2 пациентам из 20 потребовалась дополнительная анестезия во время операции ввиду неэффективной субарахноидальной анестезии [7] при использовании левобупивакаина. Также в исследовании C. Glaser et al. была одна неудачная спинальная анестезия, которую определили как технический брак [3].

Время развития сенсорного блока в нашем исследовании статистически достоверным было меньше в группе пациентов, у которых применялся бупивакаин, чем в группе, в которой использовался левобупивакаин (4 (3; 5) мин против 9 (5; 14) мин), что соответствует данным полученным в других исследованиях [2, 7]. Но в исследовании F. Fattorini et al. и A. Singh не было различия в развитии сенсорного блока [6, 8]. Таким образом, существующие данные о различии скорости развития сенсорного блока противоречивы. Следует отметить, что не наблюдалось зависимости между этими исследованиями и нашим в скорости развития блокады и количестве бупивакаина и левобупивакаина.

Эффективность развития полного моторного блока в группе левобупивакаина составила 86,8% и достоверно отличалась от группы бупивакаина. Полученные данные о качестве моторного блока соответствуют результатам других исследований [9], несмотря на то, что в нашем исследовании применялось несколько большее количество левобупивакаина. Но, по данным других авторов левобупивакаин не уступал по качеству моторного блока бупивакаину [2, 6, 8].

Полученные данные не показали достоверных различий в длительности послеоперационной анальгезии. Однако, по данным других авторов, длительность анальгезии все же больше при применении бупивакаина [8]. Длительность обезболивания при применении левобупивакаина, по данным различных авторов, составила от  $168,16 \pm 11,08$  мин [10] до  $175 \pm 57$  мин (период анестезии) [11], что значительно короче, чем в проведенном исследовании (250 (204; 288) мин), а по данным R.A. Elsharkawy et al. период анальгезии также составил  $249,0 \pm 28,24$  мин [12].

В вопросе недостаточной эффективности периоперационного обезболивания в других областях медицины результаты проведенного исследования схожи с данными, полученными

при применении левобупивакаина субарахноидально для обезболивания родов, так, по данным W.D. Ngan Kee et al., частота вынужденного кесаревого сечения была достоверно выше при применении левобупивакаина, чем бупивакаина [13]. При применении левобупивакаина для обезболивания родов по данным B.S. Lv et al., частота инструментальных родов была достоверно выше, чем при применении бупивакаина [14].

### Выводы

1. Эффективность левобупивакаина достоверно ниже в сравнении с бупивакаином при интратекальном введении в равных объемах и количестве и составляет 84,2%.

2. Получены достоверные отличия в качестве развития моторного блока: в группе бупивакаина моторный блок развился у 100% пациентов, в группе левобупивакаина у – 86,8%.

3. Длительность периода аналгезии и моторного блока статистически не отличалась при применении левобупивакаина и бупивакаина.

### Финансирование

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

### Этические аспекты.

#### Одобрение комитета по этике

Исследование одобрено этическим комитетом Могилёвской областной больницы.

### ЛИТЕРАТУРА

- Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: a review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs*. 2000 Mar;59(3):551-79. doi: 10.2165/00003495-200059030-00013
- del-Rio-Vellosillo M, Garcia-Medina JJ, Abengochea-Cotaina A, Pinazo-Duran MD, Barbera-Alacreu M. Spinal anesthesia for knee arthroscopy using isobaric bupivacaine and levobupivacaine: anesthetic and neuroophthalmological assessment. *Biomed Res Int*. 2014;2014:349034, 7p. doi: 10.1155/2014/349034
- Glaser C, Marhofer P, Zimpfer G, Heinz MT, Sitzwohl C, Kapral S, Schindler I. Levobupivacaine versus racemic bupivacaine for spinal anesthesia. *Anesth Analg*. 2002 Jan;94(1):194-98, table of contents. doi: 10.1097/00000539-200201000-00037
- Alley EA, Kopacz DJ, McDonald SB, Liu SS. Hyperbaric spinal levobupivacaine: a comparison to racemic bupivacaine in volunteers. *Anesth Analg*. 2002 Jan;94(1):188-93, table of contents. doi: 10.1097/00000539-200201000-00036
- Burke D, Kennedy S, Bannister J. Spinal anesthesia with 0.5% S(-)-bupivacaine for elective lower limb surgery. *Reg Anesth Pain Med*. 1999 Nov-Dec;24(6):519-23. doi:10.1016/s1098-7339(99)90042-1
- Fattorini F, Ricci Z, Rocco A, Romano R, Pascarella MA, Pinto G. Levobupivacaine versus racemic bupivacaine for spinal anaesthesia in orthopaedic major surgery. *Minerva Anesthesiol*. 2006 Jul-Aug;72(7-8):637-44. <https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-anesthesiologica/article.php?cod=R02Y2006N07A0637> [Article in English, Italian]
- Gautier P, De Kock M, Huberty L, Demir T, Izydorczak M, Vanderick B. Comparison of the effects of intrathecal ropivacaine, levobupivacaine, and bupivacaine for Caesarean section. *Br J Anaesth*. 2003 Nov;91(5):684-89. doi: 10.1093/bja/aeg251
- Singh A, Gupta A, Datta PK, Pandey M. Intrathecal levobupivacaine versus bupivacaine for inguinal hernia surgery: a randomized controlled trial. *Korean J Anesthesiol*. 2018 Jun;71(3):220-25. doi: 10.4097/kja.d.18.27191
- Dizman S, Turker G, Gurbet A, Mogol EB, Turkcan S, Karakuzu Z. Comparison of two different doses of intrathecal levobupivacaine for transurethral endoscopic surgery. *Eurasian J Med*. 2011 Aug;43(2):103-8. doi: 10.5152/eajm.2011.23
- Attri JP, Kaur G, Kaur S, Kaur R, Mohan B, Kashyap K. Comparison of levobupivacaine and levobupivacaine with fentanyl in infraumbilical surgeries under spinal anaesthesia. *Anesth Essays Res*. 2015 May-Aug;9(2):178-84. doi: 10.4103/0259-1162.152148
- Şahin AS, Türker G, Bekar A, Bilgin H, Korfali G. A comparison of spinal anesthesia characteristics following intrathecal bupivacaine or levobupivacaine in lumbar disc surgery. *Eur Spine J*. 2014 Mar;23(3):695-700. Published online 2013 Nov 9. doi: 10.1007/s00586-013-3082-0
- Elsharkawy RA, Messeha MM, Elgeidi AA. The influence of different degrees of temperature of intrathecal levobupivacaine on spinal block characteristics in orthopedic surgeries: a prospective randomized study. *Anesth Essays Res*. 2019 Jul-Sep;13(3):509-14. doi: 10.4103/aer.AER\_76\_19
- Ngan Kee WD, Ng FF, Khaw KS, Tang SPY, Koo AGP. Dose-response curves for intrathecal bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine given for labor analgesia in nulliparous women. *Reg Anesth Pain Med*. 2017 Nov/Dec;42(6):788-792. doi: 10.1097/AAP.0000000000000657
- Lv BS, Wang W, Wang ZQ, Wang XW, Wang JH, Fang F, Mi WD. Efficacy and safety of local anesthetics bupivacaine, ropivacaine and levobupivacaine in combination with sufentanil in epidural anesthesia for labor and delivery: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2014 Nov;30(11):2279-89. doi: 10.1185/03007995.2014.946127

### REFERENCES

- Foster RH, Markham A. Levobupivacaine: a review of its pharmacology and use as a local anaesthetic. *Drugs*. 2000 Mar;59(3):551-79. doi: 10.2165/00003495-200059030-00013
- del-Rio-Vellosillo M, Garcia-Medina JJ,



- Abengochea-Cotaina A, Pinazo-Duran MD, Barbera-Alacreu M. Spinal anesthesia for knee arthroscopy using isobaric bupivacaine and levobupivacaine: anesthetic and neuroophthalmological assessment. *Biomed Res Int*. 2014;2014:349034, 7p. doi: 10.1155/2014/349034
3. Glaser C, Marhofer P, Zimpfer G, Heinz MT, Sitzwohl C, Kapral S, Schindler I. Levobupivacaine versus racemic bupivacaine for spinal anesthesia. *Anesth Analg*. 2002 Jan;94(1):194-98, table of contents. doi: 10.1097/00000539-200201000-00037
4. Alley EA, Kopacz DJ, McDonald SB, Liu SS. Hyperbaric spinal levobupivacaine: a comparison to racemic bupivacaine in volunteers. *Anesth Analg*. 2002 Jan;94(1):188-93, table of contents. doi: 10.1097/00000539-200201000-00036
5. Burke D, Kennedy S, Bannister J. Spinal anesthesia with 0.5% S(-)-bupivacaine for elective lower limb surgery. *Reg Anesth Pain Med*. 1999 Nov-Dec;24(6):519-23. doi:10.1016/s1098-7339(99)90042-1
6. Fattorini F, Ricci Z, Rocco A, Romano R, Pascarella MA, Pinto G. Levobupivacaine versus racemic bupivacaine for spinal anaesthesia in orthopaedic major surgery. *Minerva Anesthesiol*. 2006 Jul-Aug;72(7-8):637-44. <https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-anestesiologica/article.php?cod=R02Y2006N07A0637> [Article in English, Italian]
7. Gautier P, De Kock M, Huberty L, Demir T, Izydorzic M, Vanderick B. Comparison of the effects of intrathecal ropivacaine, levobupivacaine, and bupivacaine for Caesarean section. *Br J Anaesth*. 2003 Nov;91(5):684-89. doi: 10.1093/bja/aeg251
8. Singh A, Gupta A, Datta PK, Pandey M. Intrathecal levobupivacaine versus bupivacaine for inguinal hernia surgery: a randomized controlled trial. *Korean J Anesthesiol*. 2018 Jun;71(3):220-25. doi: 10.4097/kja.d.18.27191

9. Dizman S, Turker G, Gurbet A, Mogol EB, Turkcan S, Karakuzu Z. Comparison of two different doses of intrathecal levobupivacaine for transurethral endoscopic surgery. *Eurasian J Med*. 2011 Aug;43(2):103-8. doi: 10.5152/eajm.2011.23
10. Attri JP, Kaur G, Kaur S, Kaur R, Mohan B, Kashyap K. Comparison of levobupivacaine and levobupivacaine with fentanyl in infraumbilical surgeries under spinal anaesthesia. *Anesth Essays Res*. 2015 May-Aug;9(2):178-84. doi: 10.4103/0259-1162.152148
11. Şahin AS, Türker G, Bekar A, Bilgin H, Korfal G. A comparison of spinal anesthesia characteristics following intrathecal bupivacaine or levobupivacaine in lumbar disc surgery. *Eur Spine J*. 2014 Mar;23(3):695-700. Published online 2013 Nov 9. doi: 10.1007/s00586-013-3082-0
12. Elsharkawy RA, Messeha MM, Elgeidi AA. The influence of different degrees of temperature of intrathecal levobupivacaine on spinal block characteristics in orthopedic surgeries: a prospective randomized study. *Anesth Essays Res*. 2019 Jul-Sep;13(3):509-14. doi: 10.4103/aer.AER\_76\_19
13. Ngan Kee WD, Ng FF, Khaw KS, Tang SPY, Koo AGP. Dose-response curves for intrathecal bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine given for labor analgesia in nulliparous women. *Reg Anesth Pain Med*. 2017 Nov/Dec;42(6):788-792. doi: 10.1097/AAP.0000000000000657
14. Lv BS, Wang W, Wang ZQ, Wang XW, Wang JH, Fang F, Mi WD. Efficacy and safety of local anesthetics bupivacaine, ropivacaine and levobupivacaine in combination with sufentanil in epidural anesthesia for labor and delivery: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2014 Nov;30(11):2279-89. doi: 10.1185/03007995.2014.946127

#### Адрес для корреспонденции

212026, Республика Беларусь,  
г. Могилёв, ул. Б.-Бирули, д. 12,  
Могилёвская областная больница,  
отделение анестезиологии и реанимации,  
e-mail: pechersky.v@yandex.ru,  
Печерский Валерий Геннадьевич

#### Сведения об авторах

Печерский Валерий Геннадьевич, к.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации, Могилёвская областная больница, преподаватель-стажёр филиала кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК и хирургии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный медицинский университет, г. Могилёв, Республика Беларусь. <https://orcid.org/0000-0002-6237-8063>  
Музыка Лидия Валерьевна, врач-анестезиолог-реаниматолог, отделение анестезиологии и реанимации, Могилёвская областная больница г. Могилёв, Республика Беларусь. <http://orcid.org/0000-0003-4546-3300>

#### Информация о статье

Поступила 14 октября 2019 г.  
Принята в печать 10 августа 2020 г.  
Доступна на сайте 1 сентября 2020 г.

#### Address for correspondence

212026, Republic of Belarus,  
Mogilev, B.Biruli str, 12,  
Mogilev Regional Hospital,  
Anesthesiology and Intensive Care Unit,  
e-mail: pechersky.v@yandex.ru,  
Piacherski Valery G.

#### Information about the authors

Piacherski Valery G., PhD, Head of Anesthesiology and Intensive Care Unit, Mogilev Regional Hospital, Trainee Teacher of the Branch of the Department of Anesthesiology and Reanimatology with a Course of the Advanced Training and Retraining Faculty and Surgery with a Course of the Advanced Training and Retraining Faculty, Vitebsk State Medical University, Mogilev, Republic of Belarus. <https://orcid.org/0000-0002-6237-8063>  
Muzyka Lidziya V., Anesthesiologist-resuscitator of Anesthesiology and Intensive Care Unit, Mogilev Regional Hospital, Mogilev, Republic of Belarus. <http://orcid.org/0000-0003-4546-3300>

#### Article history

Arrived: 14 October 2019  
Accepted for publication: 10 August 2020  
Available online: 1 September 2020

**К ВОПРОСУ О РОЛИ АПОПТОЗА В РАЗВИТИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА И РЕСТЕНОЗА ЗОНЫ РЕКОНСТРУКЦИИ**

Рязанский государственный медицинский университет, г. Рязань,

Российская Федерация

Апоптоз представляет собой модель генетически запрограммированной гибели клеток и основной механизм, с помощью которого ткань удаляет ненужные или поврежденные клетки. Как в физиологических, так и в патофизиологических условиях различные факторы, включая механические силы, активные формы кислорода и азота, цитокины, окисленные липопротеины, могут влиять на апоптоз сосудистых клеток. Сигнальный путь гибели Fas / Fas-лиганда / каспазы, семейство белков Bcl-2 / митохондрии, ген супрессии опухоли p53 и протоонкоген c-myc могут активироваться в атеросклеротических поражениях и опосредовать гибель клеток во время развития атеросклероза. Аномальная экспрессия и дисфункция этих генов, регулирующих апоптоз, могут ослаблять или ускорять гибель сосудистых клеток и влиять на целостность и стабильность атеросклеротических бляшек. Выяснение молекулярного механизма, который регулирует клеточную гибель, может помочь разработать новую стратегию лечения атеросклероза и таких осложнений, как рестеноз зоны реконструкции. На сегодняшний день до конца остается неясна роль показателей апоптоза в развитии атеросклероза и его основных осложнений. Требуется дальнейшее изучение данной проблемы для более глубокого понимания патогенеза атеросклероза и рестеноза зоны реконструкции и разработки эффективных методов лечения.

*Ключевые слова:* апоптоз, рестеноз, атеросклероз, белки Bcl-2, каспазы

Apoptosis is a model of genetically programmed cell death and the main mechanism that allows to remove the unwanted, old or damaged cells. In both physiological and pathophysiological conditions, various factors, including mechanical forces, reactive oxygen and nitrogen forms, cytokines, oxidized lipoproteins can affect vascular cell apoptosis. The signaling pathway of Fas / Fas- ligand / caspase death, the Bcl-2 / mitochondria family of proteins, the p53 tumor suppression gene, and the c-myc protooncogene can be activated in atherosclerotic lesions and mediate cell death during the development of atherosclerosis. Abnormal expression apoptosis-regulating genes and their dysfunction can weaken or accelerate apoptosis of vascular cells and affect the integrity and stability of atherosclerotic plaques. Further findings of the mechanism that regulates apoptosis can help develop a new treatment strategy for atherosclerosis and its main complication, restenosis of the reconstruction zone. At present, the role of apoptosis indicators in the development of atherosclerosis and its main complications remains unclear. Further study of this problem is required for a deeper understanding of atherosclerosis pathogenesis and restenosis of the reconstruction zone and the development of effective treatment methods.

*Keywords:* apoptosis, restenosis, atherosclerosis, Bcl-2 proteins, caspases

Novosti Khirurgii. 2020 Jul-Aug; Vol 28 (4): 418-427

The articles published under CC BY NC-ND license

**To the Question of the Role of Apoptosis in the Development of Atherosclerosis and Restenosis of the Reconstruction Zone**

**R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, E.A. Klimentova, A.A. Egorov**

**Введение**

Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (ОААНК) поражает приблизительно от 2% до 3% всего населения России в целом, что составляет 20% от всех заболеваний сердечно-сосудистой системы [1]. Эндоваскулярный метод лечения (баллонная ангиопластика (ЧТБА) или стентирование) является ведущей стратегией лечения и становится первым выбором для симптомных пациентов с ОААНК. Однако у многих пациентов с ОААНК, которым было выполнено ЧТБА или стентирование, в течение 1 года развивается рестеноз зоны реконструкции. Например, по данным J.W. Roh et al., первичная проходимость

после стентирования бедренно-подколенного сегмента артерий нижних конечностей составляет 85,2% через 1 год и 65,3% через 2 года [2]. Травма сосудов, вызванная ЧТБА, вызывает чрезмерную пролиферацию гладкомышечных клеток артерии (ГМК), играющую ключевую роль в процессе рестеноза. Применение стентов или баллонов с лекарственным покрытием эффективно уменьшает риск развития раннего рестеноза, ингибируя пролиферацию ГМК. Тем не менее, клеточно-специфическая особенность лекарственного покрытия также может повредить эндотелиальные клетки, что вызовет тромбоз или рестеноз [3, 4].

Апоптоз – это многокомпонентный запрограммированный процесс гибели клеток,

который характеризуется такими процессами, как конденсация хроматина, ядерная фрагментация, образование апоптотических пузырьков и последующий фагоцитоз иммунными клетками. Сложные взаимодействия между внеклеточными факторами микроокружения и внутренней экспрессией генов происходят до начала апоптоза.

### Патофизиология апоптоза

Патофизиология атеросклероза является сложной, включающей как апоптоз, так и пролиферацию ГМК на разных стадиях его прогрессирования. Окислительная модификация липидов и воспаление по-разному регулируют апоптотический и пролиферативный ответ сосудистых клеток при прогрессировании атеросклеротического поражения. Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) являются мощным индуктором апоптоза сосудистых клеток путем повышения экспрессии медиаторов смерти, таких как p53, Fas и Fas-лиганд (FasL). В цитоплазме имеется группа аспартат-специфических цистеинил-протеаз или каспаз. Все члены семейства каспаз демонстрируют сходное расщепление субстрата в остатке аспартата, и они экспрессируются в виде проферментов. По своим функциям каспазы можно разделить на три группы: первая группа (каспазы 1, 4, 5, 11-14) с ограниченной ролью в апоптозе в основном участвует в реакциях воспаления; вторая группа (каспазы 2, 8-10) служит инициатором апоптоза; а третья группа (каспазы 3, 6 и 7) действуют как его эффекторы. Выделяют два различных, но взаимосвязанных пути активации каспаз [5].

На первом пути происходит взаимодействие рецептора FasL с Fas-лигандом с привлечением FADD (Fas ассоциированный домен смерти), который одним концом связывает с DD (домен смерти), а другим активирует прокаспазу 8, путем ее автопротеолиза и олигомеризации. Впоследствии эффекторные каспазы 3, 6 и 7 также протеолитически активируются, что приводит к расщеплению различных клеточных субстратов [6].

При втором пути активации многие цитотоксические вещества могут атаковать митохондрии, транслоцировать проапоптотические белки семейства Bcl-2, изменять каналы в митохондриальной мембране и высвободить цитохром-с. Через адаптерную молекулу (апоптоз-индуцирующий фактор 1 (Araf-1), цитохром-с и каспаза-9) активируются эффекторные каспазы и запускается каскад каспаз. Интересно, что в некоторых клетках активация каспазы-8 может также активировать путь

гибели клеток через расщепление Bid, проапоптотического белка семейства Bcl-2. Хотя два пути апоптоза могут действовать в одних и тех же клетках, исследования показывают, что определенные типы клеток могут преимущественно использовать один из механизмов апоптоза. В целом первый путь более активен, чем второй путь, в опосредованном рецептором механизме гибели клеток. И наоборот, второй путь более выражен в смерти, вызванной цитотоксическими агентами [7]. Угнетение или усиление любого пути апоптоза запускают пролиферативные или дегенеративные нарушения, включая ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда и другие [8].

Семейство Bcl-2 представляет собой группу клеточных белков, которые являются важными регуляторами апоптоза в клетках млекопитающих [9]. Основной локализацией белков Bcl-2 является митохондриальная мембрана. Семейство Bcl-2 насчитывает более 15 членов. Исходя из различий в регуляции апоптоза, члены этого семейства можно разделить на две подгруппы. Первая подгруппа состоит из антиапоптотических белков, таких как Bcl-2, Bcl-x, Mcl-1, Bcl-w, A1 и др.; члены второй являются сторонниками апоптоза: Bax, Bak, Bad, Bik, Hrk, Bid and Bcl-xs. Белки Bcl-2 могут оказывать антиоксидантное действие на стрессовые клетки, предотвращать выброс митохондриального цитохрома С и образовывать комплексы с другими проапоптотическими молекулами, такими как Bax и Bak [10, 11]. В ряде работ было отмечено, что активация Bax и апоптоз с помощью Bim происходят в отсутствие связывания с антиапоптотическими белками Bcl-2 [12, 13].

Механическая сила, создаваемая кровотоком, так называемый «shear-stress», может вызвать ремоделирование эндотелиального слоя, а также стенки сосуда. Отсутствие напряжения сдвига вызывает апоптоз эндотелиальных клеток, и, наоборот, усиление напряжения сдвига его ингибирует. Морфологические исследования атеросклеротически измененных сосудов показывают преобладание апоптоза в постстенотических областях, где преобладает слабое напряжение сдвига [14].

### Влияние апоптоза на течение атеросклероза

Интересен факт, что метаболиты оксид азота (NO) могут как усиливать, так и ингибировать апоптоз. Это обусловлено скоростью его образования и взаимодействия с биологическими молекулами, такими как ион металла, активные формы кислорода и др. Усиленный синтез NO действует как проапоптотический модулятор,

активируя каспазы через высвобождение цитохрома С в цитозоль, повышающую регуляцию экспрессии p53 и изменения в экспрессии апоптоз-ассоциированных белков, включая Bcl-2. Тем не менее, низкие или физиологические концентрации NO препятствуют апоптозу клеток, вызванному Fas, TNFalpha [15].

I.H. Chae et al. доказали, что в отличие от антиапоптотического действия NO на эндотелиальные клетки, он оказывает проапоптотический эффект на ГМК. Механизм NO-индуцированного апоптоза в ГМК у крыс включает увеличение отношения экспрессии гена Вах / Bcl-2, что приводит к высвобождению цитохрома С из митохондрий в цитозоль, в конечном итоге активируя каспазу-3 [16]. Многие исследователи сообщают о высоком проценте апоптотических клеток в прогрессирующем атеросклерозе. Это кажется парадоксом, потому что объем ткани должен уменьшаться, когда уровни апоптоза значительно выше, чем пролиферация. Однако гибель клеток не всегда связана с уменьшением объема ткани. Тот факт, что многие апоптотические клетки накапливаются в бляшках, свидетельствует о том, что система удаления мертвых клеток плохо работает при атеросклерозе. Некоторые апоптотические клетки остаются в бляшке на стадии «мумификации», а не удаляются фагоцитозом [17].

A. Saxena et al. также показали, что индекс апоптоза был высоким при прогрессирующих атеросклеротических поражениях. ГМК были преобладающим типом клеток, подвергающихся гибели. Во всех позитивных апоптотических клетках присутствовали Вах и Вах, в то время как Bcl-x, Bcl-2 отсутствовали. В неапоптотических клетках присутствовал антиапоптотический белок Bcl-xL. Взаимодействие Bcl-2 и Вах определяет дальнейшую судьбу клетки (ее гибель или выживание), а отношение Bcl-2 / Вах является жизненно важным показателем апоптоза [18]. F. Chen et al. доказали, что активность каспазы-3 в атеросклеротической бляшке (АТБ), полученная при нестабильной стенокардии, была повышена [19]. Т.Е. Владимирская с соавт. обнаружили, что запрограммированная гибель клеток почти не определяется в нормальных артериях, едва детектируется в жировых полосках и более распространена в распространенных атеросклеротических поражениях [20].

### Генетические маркеры апоптоза

Онкогены, такие как p53 и с-мус, играют важную роль в регуляции апоптоза сосудистых клеток во время атерогенеза. Ген супрессии

опухоли p53 функционирует как антионкоген, связанный с повышенным уровнем регуляции апоптоза. p53 останавливает пролиферацию клеток и может удерживать клетки с повреждением ДНК в фазе G1 клеточного цикла. Он активирует гены Вах или Bid, способствует выходу цитохрома С из митохондрий, индуцирует мРНК Fas. Белок Bcl-2 может отменять эти эффекты [21]. Мутация или взаимодействие с вирусами могут вызывать дисфункцию p53 и, в свою очередь, ингибировать апоптоз [22]. M.R. Bennett et al. сообщили, что p53 и с-мус опосредуют индукцию апоптоза сосудистых ГМК, а Bcl-2 подавлял апоптоз, вызванный с-мус [23]. Ингибирование только p53 оказывает минимальное воздействие на клетки АТБ, но увеличивает продолжительность жизни нормальной ГМК. T. Jacob et al. указывали на повышенную экспрессию p53 в ядрах ГМК меди. У животных обработанных с помощью векторной доставки гена p53, Вах и Bcl-x, p21 были значительно повышены. Bcl-2 наблюдалась только в неинтиме необработанных животных через 14 дней после травмы сосуда. Повышенное присутствие Fas наблюдалось в цитоплазме ГМК, обработанных p53 [24]. E. Speir et al. сообщили, что некоторые из клеток в области рестеноза могут экспрессировать белок p53. Цитомегаловирус человека взаимодействует с промотором p53, что приводит к его инактивации и тем самым к увеличению продолжительности жизни клеток или гипертрофии, приводя к рестозу зоны вмешательства [22].

Протоонкоген с-мус функционирует как ядерный фосфопротеин с определенными свойствами транскрипционных факторов. Он опосредует как гибель, так и пролиферацию клеток способом, зависящим от уровня его экспрессии. Активация с-мус обычно стимулирует рост фибробластов в обычных клеточных культурах, содержащих факторы роста. Однако в культурах, содержащих небольшое количество факторов роста или обработанных цитокинами, сверхэкспрессия с-мус легко приводит к апоптозу. На экспериментальных моделях животных было показано, что после ЧТБА пик экспрессии мРНК с-мус наступал через 2 часа. Антисмысловый олигонуклеотид с-мус уменьшал пиковую экспрессию с-мус на 75% и значительно уменьшал образование неинтимы через 14 дней [25].

M. De Feo et al. обнаружили, что хирургическое вмешательство повлияло на экспрессию связанных с апоптозом генов, вызвав снижение в 3,5 раза отношения Bcl-2 / Вах и в 9 раз Bcl-xL через 4 часа после травмы стенки сосуда по сравнению с неповрежденными артериями.

Применение антисмыслового олигонуклеотида с-туб усилило апоптоз через данные показатели [26].

Другим фактором транскрипции, участвующим в апоптозе, пролиферации и дифференцировке клеток, является С-Муб. Его роль в повреждении сосудов была исследована ранее как *in vitro*, так и *in vivo*. У мышей лишенных с-Муб, была снижена пролиферация и увеличена гибель ГМК. В клеточных культурах снижение активности с-Муб приводит к уменьшению образования неоинтимы за счет подавления пролиферации ГМК. С-Муб является положительным восходящим регулятором Vcl-2 и многих других пролиферативных факторов [27]. Z.R. Zhu et al. с помощью иммуногистохимического анализа подтвердили, что окрашивание протоонкогена С-Муб и белка Vcl-2 было значительно сильнее в срезах артерий с рестенозом по сравнению с нормальной артериальной стенкой. С-Муб и Vcl-2 были локализованы в меди и неоинтима. Уровень белка Вах был значительно снижен при рестенозе в ГМК, обработанных тромбоцитарным фактором роста [28]. D.L. Lambert et al. определили, что максимальная концентрация с-туб была через 18 часов в воспалительных клетках, а в ГМК сосудов — через 3-7 дней после ЧТБА коронарных артерий соответственно. Применение его ингибитора индуцирует апоптоз ГМК и клеток меди [29]. M. Simons et al. сообщили об использовании локальной доставки антисмыслового с-туб олигонуклеотида для подавления образования неоинтимы сонной артерии крысы [30].

Митофусин 2 (Mfn-2) (также называемый геном-супрессором гиперплазии) действует как эндогенный ингибитор Ras. Нарушения регуляции экспрессии Mfn-2 приводят к пролиферативным нарушениям сосудов в условиях атеросклероза и рестеноза после повреждения стенки сосудов. На экспериментальных моделях животных экспрессия Mfn-2 подавляет пролиферацию митогенно стимулированных ГМК и блокирует рестеноз, вызванный ЧТБА, путем ингибирования передачи сигналов Ras-Raf-MEK-ERK / MAPK пути. Также значительно увеличивается отношение Вах / Vcl-2, способствуя активации митохондриального пути апоптоза. Увеличение содержание белка Vcl-xL (с помощью векторной доставки) полностью защитило ГМК от гMfn-2-индуцированной активации каспазы-9. Эти данные показывают, что гMfn-2 является важной детерминантой клеточного апоптоза в физиологическом и патологическом условиях, и позволяют предположить, что активация гена может открыть новый терапевтический путь для различных пролиферативных заболеваний [31, 32].

## Апоптоз и рестеноз зоны реконструкции

Образование неоинтимы является основной причиной формирования рестеноза зоны реконструкции. Неоинтимальная гиперплазия является адаптивным ответом сосудистой стенки как на травму, так и на гемодинамическое состояние с низким кровотоком. Апоптоз играет важную роль в развитии неоинтимы и рестеноза [33].

В моделях на животных было показано, что апоптоз возникает в первые часы после ЧТБА, и считается, что он является результатом гомеостатического ответа сосудистой стенки на пролиферативные сигналы [34]. Хотя некоторые исследования демонстрируют увеличение апоптоза после ЧТБА, другие фокусируются на недостаточной его регуляции по сравнению с пролиферацией клеток. J. Kamenz et al. (2000) исследовали как пролиферативный, так и апоптотический ответ после баллонной ангиопластики в сонных артериях кролика, показав большую частоту клеточной пролиферации по сравнению с клеточной гибелью, что привело к увеличению неоинтимы на 28-е сутки [35]. J. Huang et al. показали, что апоптоз ГМК возникал только в утолщенной интима через 12 дней после травмы, сопровождаемой их пролиферацией. Процент апоптоза составлял 1,94% на 12-й день и 1,36% на 30-й день соответственно. Низкая частота апоптоза по сравнению с пролиферативными ГМК была характерной чертой рестеноза [36].

Следует также отметить, что показатели апоптоза в послеоперационном периоде в опубликованных исследованиях широко варьируются, причем более высокий процент наблюдался при анализе ткани в течение первого часа после ЧТБА [37]. Различия в показателях частоты клеточной гибели, возможно, связаны с тем фактом, что анализ ткани проводился в разные моменты времени после ангиопластики. Клинические исследования, проведенные на людях, дают различные данные по апоптозу, пролиферации и рестенозу, не соответствующие друг другу. Апоптоз и пролиферация клеток либо уменьшались, либо увеличивались в рестенозированных артериях по сравнению с первичным атеросклеротическим поражением артерий [38]. J.M. Isner et al. продемонстрировали, что до 93% образцов зоны рестеноза содержат очаги апоптоза и 63% в первичных атеросклеротических поражениях [39]. E. Durand et al. показали, что после ЧТБА профили клеточной пролиферации и апоптоза были сходными, но пик клеточной пролиферации произошел

приблизительно на четыре дня раньше, чем пик апоптоза в неоинтимае и меди. Напротив, апоптоз и пролиферация клеток были примерно синхронными в адвентиции. Скорость апоптоза была низкой в контрольных и дилатированных артериях через 2 часа после ангиопластики на уровне неоинтимы, меди и адвентиции; достигла максимума на 7-й день в неоинтимае и меди, оставалась высокой до 14-го дня и вернулась к исходному уровню только к 28-му дню. Уровень апоптоза был особенно высоким в ГМК и макрофагах. Активность апоптоза положительно коррелировала с ремоделированием артерий в неоинтимае и меди и обратно коррелировала с остаточным стенозом [40]. С другой стороны, А.Н. Nassan et al. показали, что отрицательное ремоделирование коронарных артерий после эндартерэктомии было связано с повышенной скоростью апоптоза интимы. Авторы предполагают, что повышенный апоптоз обусловлен обширным заживлением АТБ после эпизодов их разрыва [41].

Особую роль отводят NO в развитии рестеноза после ЧТБА. NO может как индуцировать, так и ингибировать гибель ГМК в зависимости от различного окислительно-восстановительного состояния NO. Антиапоптотическая активность NO была связана с увеличением уровня Vcl-2, ингибированием Вах и S-нитрозилированием каспаз. Также было обнаружено, что NO может увеличить концентрацию белка Вах посредством повышения уровня p53 [42].

I.K. Toumpoulis et al. обнаружили, что апоптоз, практически не возникает после ангиопластики при рестенозе зоны вмешательства. После ЧТБА экспрессии Vcl-2 и пероксинитрита были обнаружены в первый день и достигли своего максимума в меди на 7-й день, в неоинтимае — на 15-й день. Обнаружение нитротирозина связано со снижением уровня NO (NO расходуется в реакции с O<sub>2</sub>-), что приводит к увеличению уровня белка Vcl-2. Окислительный стресс возникает после ангиопластики, приводит к увеличению пероксинитрита, а повышенная экспрессия Vcl-2 противодействует этому, предотвращая апоптоз и гибель клеток [43]. L.R. Spiguel et al. выявили раннее начало клеточной пролиферации и апоптоза через 24 часа, которые продолжались в течение как минимум 72 часов после травмы стенки сосуда. Как ни парадоксально, это увеличение апоптоза ГМК связано со значительным увеличением неоинтимального утолщения через 28 дней. Одним из возможных объяснений

является то, что апоптотические клетки индуцируют высвобождение факторов роста и цитокинов, которые посредством паракринного эффекта индуцируют пути ERK1 / 2, приводящие к увеличению пролиферации ГМК. Ответ неоинтимы опосредуется через активацию митоген-активируемой протеинкиназы, модуляции цитоскелета из-за изменений параметров артериального потока или медиаторов воспаления и тромбоцитов. Одновременное увеличение как апоптоза, так и пролиферации свидетельствует о сильной реакции ремоделирования артерий [44]. R. Shibata на моделях животных показал, что на 7 сутки после оперативного вмешательства увеличилась экспрессия антиапоптотических белков Mcl-1 в 8 раз и Bcl-xL в 5 раз, тогда как проапоптотический Вах незначительно увеличивался в 1,5 раза [45]. Z. Zhao et al. доказали, что индуцированный апоптоз ГМК эффективно ингибирует экспериментальный рестеноз после повреждения артерии посредством подавления Vcl-2 и усиления экспрессии Вах [46]. А.С. Пшенников с соавт. отметили, что структурные и ультраструктурные изменения при экспериментальном моделировании ишемического и реперфузионного повреждения не имеют существенной разницы [47].

После 20-летнего междисциплинарного анализа механизмов взаимодействия семейства белков Vcl-2 появилась возможность терапевтического использования препаратов данных белков для лечения заболеваний человека. На сегодняшний день ведется доклиническое исследование низкомолекулярных и пептидных ингибиторов белков проапоптотического семейства Vcl-2. Антисмысловое терапевтическое средство Vcl-2, Gena sense, проходит клинические испытания III фазы. Для клиницистов и ученых, открывших Vcl-2, и для тех, кто впоследствии посвятил свою жизнь изучению белков семейства Vcl-2 и нацеливанию на них, успешный перевод этих усилий в клинику в форме одобренных FDA лекарств является важным достижением [48, 49].

### Заключение

На сегодняшний день до конца остается неясна роль показателей апоптоза в развитии атеросклероза и его основных осложнений. Требуется дальнейшее изучение данной проблемы для более глубокого понимания патогенеза атеросклероза и рестеноза зоны реконструкции и, соответственно, разработки эффективных методов лечения.

### Финансирование

Работа выполнена за счет внебюджетных средств Рязанского государственного медицинского университета.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

### ЛИТЕРАТУРА

- Папоян СА, Шеголев АА, Радченко АН, Громов ДГ, Мутаев ММ, Сазонов МЮ, Ишевский АГ. Отдаленные результаты эндоваскулярного лечения поражений поверхностной бедренной артерии типов С и D по классификации TASC II. *Ангиология и Сосуд Хирургия*. 2018;24(1):73-77. <https://cyberleninka.ru/article/n/otdalennye-rezultaty-ndovaskulyarnogo-lecheniya-porazheniya-poverhnostnoy-bedrennoy-arterii>
- Roh JW, Ko YG, Ahn CM, Hong SJ, Shin DH, Kim JS, Kim BK, Choi D, Hong MK, Jang Y. Risk factors for restenosis after drug-coated balloon angioplasty for complex femoropopliteal arterial occlusive disease. *Ann Vasc Surg*. 2019 Feb;55:45-54. doi: 10.1016/j.avsg.2018.06.015
- Zhou Y, Zhang Z, Lin S, Xiao J, Ai W, Wang J, Li Y, Li Q. Comparative Effectiveness of endovascular treatment modalities for de novo femoropopliteal lesions: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Endovasc Ther*. 2020;27(1):42-59. doi: 10.1177/15266602819895996
- Choe N, Kwon DH, Shin S, Kim YS, Kim YK, Kim J, Ahn Y, Eom GH, Kook H. The microRNA miR-124 inhibits vascular smooth muscle cell proliferation by targeting S100 calcium-binding protein A4 (S100A4). *FEBS Lett*. 2017 Apr;591(7):1041-52. doi: 10.1002/1873-3468.12606
- Хавинсон ВХ, Линькова НС, Дудков АВ, Дятлова АС. Молекулярные маркеры каспаза-зависимого и митохондриального апоптоза: роль в развитии патологии и в процессах клеточного старения. *Успехи Современной Биологии*. 2018;138(2):126-37. doi: <https://doi.org/10.7868/S0042132418020023>
- Григорьев МЮ, Имянитов ЕН, Хансон КП. Апоптоз в норме и патологии. *Мед Академ Журн*. 2003;3(3):3-11.
- Варга ОЮ, Рябков ВА. Апоптоз: понятие, механизмы реализации, значение. *Экология Человека*. 2006;(7):28-32. <https://cyberleninka.ru/article/n/apoptoz-ponyatie-mehanizmy-realizatsii-znachenie>
- Wang X, Guo Z, Ding Z, Mehta JL. Inflammation, Autophagy, and Apoptosis After Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2018 Apr 21;7(9). pii: e008024. doi: 10.1161/JAHA.117.008024
- Hockings C, Alsop AE, Fennell SC, Lee EF, Fairlie WD, Dewson G, Kluck RM. Mcl-1 and Bcl-xL sequestration of Bak confers differential resistance to BH3-only proteins. *Cell Death Differ*. 2018 Mar;25(4):721-34. doi: 10.1038/s41418-017-0010-6
- Alzate JM, Montoya-Florez LM, Pérez JE, Rocha NS, Pedraza-Ordóñez FJ. The role of the multi-drug resistance 1, p53, b cell lymphoma 2, and bcl 2-associated X genes in the biologic behavior and chemotherapeutic resistance of canine transmissible venereal tumors. *Vet Clin Pathol*. 2019 Dec;48(4):730-39. doi: 10.1111/vcp.12805
- Рыжов СВ, Новиков ВВ. Молекулярные механизмы апоптотических процессов. *Рос Биотерапевт Журн*. 2002;1(1):27-33. <https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarnye-mehanizmy-apoptoticheskikh-protsessov>
- Weber A, Paschen SA, Heger K, Wilfling F, Frankenberg T, Bauerschmitt H, Seiffert BM, Kirschnek S, Wagner H, Häcker G. BimS-induced apoptosis requires mitochondrial localization but not interaction with anti-apoptotic Bcl-2 proteins. *J Cell Biol*. 2007 May 21;177(4):625-36. doi: 10.1083/jcb.200610148
- Kutuk O, Basaga H. Bcl-2 protein family: implications in vascular apoptosis and atherosclerosis. *Apoptosis*. 2006 Oct;11(10):1661-75. doi: 10.1007/s10495-006-9402-7
- Fitzgerald TN, Shepherd BR, Asada H, Teso D, Muto A, Fancher T, Pimiento JM, Maloney SP, Dardik A. Laminar shear stress stimulates vascular smooth muscle cell apoptosis via the Akt pathway. *J Cell Physiol*. 2008 Aug;216(2):389-95. doi: 10.1002/jcp.21404
- Choi BM, Pae HO, Jang SI, Kim YM, Chung HT. Nitric oxide as a pro-apoptotic as well as anti-apoptotic modulator. *J Biochem Mol Biol*. 2002;35(1):116-126. doi:10.5483/bmbrep.2002.35.1.116
- Chae IH, Park KW, Kim HS, Oh BH. Nitric oxide-induced apoptosis is mediated by Bax/Bcl-2 gene expression, transition of cytochrome c, and activation of caspase-3 in rat vascular smooth muscle cells. *Clin Chim Acta*. 2004 Mar;341(1-2):83-91. doi: 10.1016/j.cccn.2003.11.009
- Kockx MM, Knaapen MW. The role of apoptosis in vascular disease. *J Pathol*. 2000 Feb;190(3):267-80. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3<267::AID-PATH523>3.0.CO;2-A
- Saxena A, McMeekin JD, Thomson DJ. Expression of Bcl-x, Bcl-2, Bax, and Bak in endarterectomy and atherectomy specimens. *J Pathol*. 2002 Mar;196(3):335-42. doi: 10.1002/path.1040
- Chen F, Eriksson P, Kimura T, Herzfeld I, Valen G. Apoptosis and angiogenesis are induced in the unstable coronary atherosclerotic plaque. *Coron Artery Dis*. 2005 May;16(3):191-97. DOI: 10.1097/00019501-200505000-00009
- Владимирская ТЭ, Швед ИА, Демидчик ЮЕ. Соотношение экспрессии белков Bcl-2 и Bax в стенке коронарных артерий, пораженных атеросклерозом. *Изв Нац Академ Наук Беларуси. Сер. мед наук*. 2015;(4):51-55. <https://vestimed.belnauka.by/jour/article/view/213>
- Miyashita T, Harigai M, Hanada M, Reed JC. Identification of a p53-dependent negative response element in the bcl-2 gene. *Cancer Res*. 1994 Jun 15;54(12):3131-35. <https://cancerres.aacrjournals.org/content/canres/54/12/3131.full.pdf>
- Speir E, Modali R, Huang ES, Leon MB, Shawl F, Finkel T, Epstein SE. Potential role of human cytomegalovirus and p53 interaction in coronary restenosis. *Science*. 1994 Jul 15;265(5170):391-94. doi: 10.1126/science.8023160
- Bennett MR, Evan GI, Schwartz SM. Apoptosis of rat vascular smooth muscle cells is regulated by p53-dependent and independent pathways. *Circ Res*. 1995;77(2):266-73. doi: 10.1161/01.res.77.2.266
- Jacob T, Hingorani A, Ascher E. p53 gene therapy modulates signal transduction in the apoptotic and cell cycle pathways downregulating neointimal hyperplasia.

- Vasc Endovascular Surg.* 2012 Jan;46(1):45-53. doi: 10.1177/1538574411422277
25. Fanidi A, Harrington E, Evan G. Cooperative interaction between c -myc and bcl-2 proto-oncogenes. *Nature.* 1992; 359:554-556. doi: 10.1038/359554a0
26. De Feo M, Forte A, Onorati F, Renzulli A, Cipollaro M, Cotrufo M, Rossi F, Cascino A. Rat carotid arteriotomy: c-myc is involved in negative remodelling and apoptosis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2006 Jan;7(1):61-67. doi: 10.2459/01.JCM.0000199779.92967.59
27. Farrell KA, Withers SB, Holt CM. C-Myb function in the vessel wall. *Front Biosci (Elite Ed).* 2011 Jun 1;3:968-77. doi: 10.2741/e302
28. Zhu ZR, He Q, Wu WB, Chang GQ, Yao C, Zhao Y, Wang M, Wang SM. MiR-140-3p is Involved in In-Stent Restenosis by Targeting C-Myb and BCL-2 in Peripheral Artery Disease. *J Atheroscler Thromb.* 2018 Nov 1;25(11):1168-1181. doi: 10.5551/jat.44024
29. Lambert DL, Malik N, Shepherd L, Gunn J, Francis SE, King A, Crossman DC, Cumberland DC, Holt CM. Localization of c-Myb and induction of apoptosis by antisense oligonucleotide c-Myb after angioplasty of porcine coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001 Nov;21(11):1727-32. doi: 10.1161/hq1101.098552
30. Simons M, Edelman ER, DeKeyser JL, Langer R, Rosenberg RD. Antisense c-myc oligonucleotides inhibit intimal arterial smooth muscle cell accumulation in vivo. *Nature.* 1992 Sep 3;359(6390):67-70. doi: 10.1038/359067a0
31. Guo X, Chen KH, Guo Y, Liao H, Tang J, Xiao RP. Mitofusin 2 triggers vascular smooth muscle cell apoptosis via mitochondrial death pathway. *Circ Res.* 2007 Nov 26;101(11):1113-22. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.157644
32. Chien KR, Hoshijima M. Unravelling Ras signals in cardiovascular disease. *Nat Cell Biol.* 2004 Sep;6(9):807-8. doi: 10.1038/ncb0904-807
33. Калинин РЕ, Сучков ИА, Пшенников АС, Слепнев АА. Эффективность L-аргинина в лечении атеросклероза артерий нижних конечностей и профилактике рестеноза зоны реконструкции. *Вестн Иван Мед Акад.* 2013;18(2):18-21. <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-l-arginina-v-lechenii-ateroskleroza-arteriy-nizhnih-konechnostey-i-profilaktike-restenoza-zony-rekonstruktsii>
34. Spiguel LR, Chandiwala A, Vosicky JE, Weichselbaum RR, Skelly CL. Concomitant proliferation and caspase-3 mediated apoptosis in response to low shear stress and balloon injury. *J Surg Res.* 2010 Jun 1;161(1):146-55. doi: 10.1016/j.jss.2008.11.001
35. Kamenz J, Seibold W, Wohlfrom M, Hanke S, Heise N, Lenz C, Hanke H. Incidence of intimal proliferation and apoptosis following balloon angioplasty in an atherosclerotic rabbit model. *Cardiovasc Res.* 2000 Feb;45(3):766-76. doi: 10.1016/s0008-6363(99)00355-7
36. Huang J, Yin H, Leng J, Yao Y, Yao R, Peng T, Li J. Evidence of apoptotic smooth muscle cells in proliferative intima of injured arteries. *Chin Med J (Engl).* 2000 Jan;113(1):10-13. doi: 10.3760/cma.j.isn.0366-6999.2000.01.103
37. Perlman H, Maillard L, Krasinski K, Walsh K. Evidence for the rapid onset of apoptosis in medial smooth muscle cells after balloon injury. *Circulation.* 1997;95(4):981-87. doi:10.1161/01.cir.95.4.981
38. Bauriedel G, Schluckebier S, Hutter R, Welsch U, Kandolf R, Lüderitz B, Prescott MF. Apoptosis in restenosis versus stable-angina atherosclerosis: implications for the pathogenesis of restenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998 Jul;18(7):1132-39. doi: 10.1161/01.atv.18.7.1132
39. Isner JM, Kearney M, Bortman S, Passeri J. Apoptosis in human atherosclerosis and restenosis. *Circulation.* 1995 Jun 1;91(11):2703-11. doi: 10.1161/01.cir.91.11.2703
40. Durand E, Mallat Z, Addad F, Vilde F, Desnos M, Guérot C, Tedgui A, Lafont A. Time courses of apoptosis and cell proliferation and their relationship to arterial remodeling and restenosis after angioplasty in an atherosclerotic rabbit model. *J Am Coll Cardiol.* 2002 May 15;39(10):1680-85. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01831-4
41. Hassan AH, Lang IM, Ignatescu M, Ullrich R, Bonderman D, Wexberg P, Weidinger F, Glogar HD. Increased intimal apoptosis in coronary atherosclerotic vessel segments lacking compensatory enlargement. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Nov 1;38(5):1333-39. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01569-8
42. Duran X, Vilahur G, Badimon L. Exogenous in vivo NO-donor treatment preserves p53 levels and protects vascular cells from apoptosis. *Atherosclerosis.* 2009 Jul;205(1):101-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.11.016
43. Toumpoulis IK, Malamou-Mitsi VD, Michalis LK, Katsouras C, Gloustanou G, Galaris D, Bai M, Vardakas D, Agnantis N, Sideris DA. Apoptosis bcl-2 and nitrotyrosine expression in an angioplasty-restenosis rabbit: an experimental model. *Int J Surg.* 2007;5(4):260-66. doi: 10.1016/j.ijsu.2007.01.003
44. Spiguel LR, Chandiwala A, Vosicky JE, Weichselbaum RR, Skelly CL. Concomitant proliferation and caspase-3 mediated apoptosis in response to low shear stress and balloon injury. *J Surg Res.* 2010 Jun 1;161(1):146-55. doi: 10.1016/j.jss.2008.11.001
45. Shibata R, Kai H, Seki Y, Kato S, Wada Y, Hanakawa Y, Hashimoto K, Yoshimura A, Imaizumi T. Inhibition of STAT3 prevents neointima formation by inhibiting proliferation and promoting apoptosis of neointimal smooth muscle cells. *Hum Gene Ther.* 2003 May 1;14(7):601-10. doi: 10.1089/10430340321618128
46. Zhao Z, Huang C, Wang J, Jiang H, Li J, Wang X. Effect of arsenic trioxide on inhibition of restenosis after rabbit vascular injury and its mechanism. *Chin Med J (Engl).* 2002 Nov;115(11):1608-14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12609071>
47. Пшенников АС, Деев РВ. Морфологическая иллюстрация изменений артериального эндотелия на фоне ишемического и реперфузионного повреждений. *Рос Мед-Биол Вестн им Акад ИИП Павлова.* 2018;26(2):184-94. doi: 10.23888/PAVLOVJ2018262184-194
48. Walensky LD. BCL-2 in the crosshairs: tipping the balance of life and death. *Cell Death Differ.* 2006 Aug;13(8):1339-50. doi: 10.1038/sj.cdd.4401992
49. Шпакова ВС, Гамбарян СП, Рукояткина НИ, Кривченко АИ. Высокоаффинный ингибитор белка BCL-XL активирует протеинкиназу А в тромбоцитах и блокирует их активацию. *Рос Физиол Журн им ИМ Сеченова.* 2018;104(9):1106-15. doi:10.7868/S0869813918090095

## REFERENCES

1. Papoian SA, Shhegolev AA, Radchenko AN, Gromov DG, Mutaev MM, Sazonov MJu, Ishevskij



- AG. Otdalennye rezul'taty jendovaskuljarnogo lechenija porazhenij poverhnostnoj bedrennoj arterii tipov S i D po klassifikacii TASC II. *Angiologija i Sosud Hirurgija*. 2018;24(1):73-77. <https://cyberleninka.ru/article/n/otdalennye-rezultaty-endovaskulyarnogo-lecheniya-porazheniya-poverhnostnoy-bedrennoj-arterii> ( In Russ.)
2. Roh JW, Ko YG, Ahn CM, Hong SJ, Shin DH, Kim JS, Kim BK, Choi D, Hong MK, Jang Y. Risk factors for restenosis after drug-coated balloon angioplasty for complex femoropopliteal arterial occlusive disease. *Ann Vasc Surg*. 2019 Feb;55:45-54. doi: 10.1016/j.avsg.2018.06.015
  3. Zhou Y, Zhang Z, Lin S, Xiao J, Ai W, Wang J, Li Y, Li Q. Comparative Effectiveness of endovascular treatment modalities for de novo femoropopliteal lesions: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Endovasc Ther*. 2020;27(1):42-59. doi: 10.1177/1526602819895996
  4. Choe N, Kwon DH, Shin S, Kim YS, Kim YK, Kim J, Ahn Y, Eom GH, Kook H. The microRNA miR-124 inhibits vascular smooth muscle cell proliferation by targeting S100 calcium-binding protein A4 (S100A4). *FEBS Lett*. 2017 Apr;591(7):1041-52. doi: 10.1002/1873-3468.12606
  5. Havinson VH, Lin'kova NS, Dudkov AV, Djatlova AS. Molekuljarnye markery kaspaza-zavisimogo i mitohondrial'nogo apoptoza: rol' v razvitii patologii i v processah kletocnogo starenija. *Uspehi Sovrem Biologii*. 2018;138(2):126-37. doi: <https://doi.org/10.7868/S0042132418020023> ( In Russ.)
  6. Grigor'ev MJu, Imjanitov EN, Hanson KP. Apoptoz v norme i patologii. *Med Akad Zhurn*. 2003;3(3):3-11. ( In Russ.)
  7. Varga OYu, Ryabkov VA. Apoptosis: concept. mechanisms of realization. Significance. *Jekologija Cheloveka*. 2006;(7):28-32. <https://cyberleninka.ru/article/n/apoptoz-ponyatie-mehanizmy-realizatsii-znachenie>. ( In Russ.)
  8. Wang X, Guo Z, Ding Z, Mehta JL. Inflammation, Autophagy, and Apoptosis After Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2018 Apr 21;7(9). pii: e008024. doi: 10.1161/JAHA.117.008024
  9. Hockings C, Alsop AE, Fennell SC, Lee EF, Fairlie WD, Dewson G, Kluck RM. Mcl-1 and Bcl-xL sequestration of Bak confers differential resistance to BH3-only proteins. *Cell Death Differ*. 2018 Mar;25(4):721-34. doi: 10.1038/s41418-017-0010-6
  10. Alzate JM, Montoya-Florez LM, Pérez JE, Rocha NS, Pedraza-Ordóñez FJ. The role of the multi-drug resistance 1, p53, b cell lymphoma 2, and bcl 2-associated X genes in the biologic behavior and chemotherapeutic resistance of canine transmissible venereal tumors. *Vet Clin Pathol*. 2019 Dec;48(4):730-39. doi: 10.1111/vcp.12805
  11. Ryzjov SV, Novikov VV. Molecular mechanisms of apoptotic process. *Ros Bioterapevt Zhurn*. 2002;1(1):27-33. <https://cyberleninka.ru/article/n/molekuljarnye-mehanizmy-apopticheskikh-protsessov> (In Russ.)
  12. Weber A, Paschen SA, Heger K, Wilfling F, Frankenberg T, Bauerschmitt H, Seiffert BM, Kirschnek S, Wagner H, Häcker G. BimS-induced apoptosis requires mitochondrial localization but not interaction with anti-apoptotic Bcl-2 proteins. *J Cell Biol*. 2007 May 21;177(4):625-36. doi: 10.1083/jcb.200610148
  13. Kutuk O, Basaga H. Bcl-2 protein family: implications in vascular apoptosis and atherosclerosis. *Apoptosis*. 2006 Oct;11(10):1661-75. doi: 10.1007/s10495-006-9402-7
  14. Fitzgerald TN, Shepherd BR, Asada H, Teso D, Muto A, Fancher T, Pimiento JM, Maloney SP, Dardik A. Laminar shear stress stimulates vascular smooth muscle cell apoptosis via the Akt pathway. *J Cell Physiol*. 2008 Aug;216(2):389-95. doi: 10.1002/jcp.21404
  15. Choi BM, Pae HO, Jang SI, Kim YM, Chung HT. Nitric oxide as a pro-apoptotic as well as anti-apoptotic modulator. *J Biochem Mol Biol*. 2002;35(1):116-126. doi:10.5483/bmbrep.2002.35.1.116
  16. Chae IH, Park KW, Kim HS, Oh BH. Nitric oxide-induced apoptosis is mediated by Bax/Bcl-2 gene expression, transition of cytochrome c, and activation of caspase-3 in rat vascular smooth muscle cells. *Clin Chim Acta*. 2004 Mar;341(1-2):83-91. doi: 10.1016/j.cccn.2003.11.009
  17. Kockx MM, Knaepen MW. The role of apoptosis in vascular disease. *J Pathol*. 2000 Feb;190(3):267-80. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3<267::AID-PATH523>3.0.CO;2-A
  18. Saxena A, McMeekin JD, Thomson DJ. Expression of Bcl-x, Bcl-2, Bax, and Bak in endarterectomy and atherectomy specimens. *J Pathol*. 2002 Mar;196(3):335-42. doi: 10.1002/path.1040
  19. Chen F, Eriksson P, Kimura T, Herzfeld I, Valen G. Apoptosis and angiogenesis are induced in the unstable coronary atherosclerotic plaque. *Coron Artery Dis*. 2005 May;16(3):191-97. DOI: 10.1097/00019501-200505000-00009
  20. Vladimirskaya TE, Shved IA, Demidchik YE. Ratio of expression of the Bcl-2 and Bax proteins in the atherosclerotic coronary artery wall. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series*. 2015;(4):51-55. (In Russ.)
  21. Miyashita T, Harigai M, Hanada M, Reed JC. Identification of a p53-dependent negative response element in the bcl-2 gene. *Cancer Res*. 1994 Jun 15;54(12):3131-35. <https://cancerres.aacrjournals.org/content/canres/54/12/3131.full.pdf>
  22. Speir E, Modali R, Huang ES, Leon MB, Shawl F, Finkel T, Epstein SE. Potential role of human cytomegalovirus and p53 interaction in coronary restenosis. *Science*. 1994 Jul 15;265(5170):391-94. doi: 10.1126/science.8023160
  23. Bennett MR, Evan GI, Schwartz SM. Apoptosis of rat vascular smooth muscle cells is regulated by p53-dependent and independent pathways. *Circ Res*. 1995;77(2):266-73. doi: 10.1161/01.res.77.2.266
  24. Jacob T, Hingorani A, Ascher E. p53 gene therapy modulates signal transduction in the apoptotic and cell cycle pathways downregulating neointimal hyperplasia. *Vasc Endovascular Surg*. 2012 Jan;46(1):45-53. doi: 10.1177/1538574411422277
  25. Fanidi A, Harrington E, Evan G. Cooperative interaction between c-myc and bcl-2 proto-oncogenes. *Nature*. 1992; 359:554-556. doi: 10.1038/359554a0
  26. De Feo M, Forte A, Onorati F, Renzulli A, Cipollaro M, Cotrufo M, Rossi F, Cascino A. Rat carotid arteriotomy: c-myc is involved in negative remodeling and apoptosis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2006 Jan;7(1):61-67. doi: 10.2459/01.JCM.0000199779.92967.59
  27. Farrell KA, Withers SB, Holt CM. C-Myb function in the vessel wall. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2011 Jun 1;3:968-77. doi: 10.2741/e302
  28. Zhu ZR, He Q, Wu WB, Chang GQ, Yao C, Zhao Y, Wang M, Wang SM. MiR-140-3p is Involved in In-Stent Restenosis by Targeting C-Myb and BCL-

- 2 in Peripheral Artery Disease. *J Atheroscler Thromb.* 2018 Nov 1;25(11):1168-1181. doi: 10.5551/jat.44024
29. Lambert DL, Malik N, Shepherd L, Gunn J, Francis SE, King A, Crossman DC, Cumberland DC, Holt CM. Localization of c-Myb and induction of apoptosis by antisense oligonucleotide c-Myb after angioplasty of porcine coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001 Nov;21(11):1727-32. doi: 10.1161/hq1101.098552
30. Simons M, Edelman ER, DeKeyser JL, Langer R, Rosenberg RD. Antisense c-myb oligonucleotides inhibit intimal arterial smooth muscle cell accumulation in vivo. *Nature.* 1992 Sep 3;359(6390):67-70. doi: 10.1038/359067a0
31. Guo X, Chen KH, Guo Y, Liao H, Tang J, Xiao RP. Mitofusin 2 triggers vascular smooth muscle cell apoptosis via mitochondrial death pathway. *Circ Res.* 2007 Nov 26;101(11):1113-22. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.157644
32. Chien KR, Hoshijima M. Unravelling Ras signals in cardiovascular disease. *Nat Cell Biol.* 2004 Sep;6(9):807-8. doi: 10.1038/ncb0904-807
33. Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS, Slepnev AA. Эффективность L-аргинина в лечении атеросклероза артерий нижних конечностей и профилактике рестеноза зоны реконструкции. *Vestn Ivan Med Akad.* 2013;18(2):18-21. <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-l-arginina-v-lechenii-ateroskleroza-arteriy-nizhnih-konechnostey-i-profilaktike-restenoza-zony-rekonstruktsii> (In Russ.)
34. Spiguel LR, Chandiwala A, Vosicky JE, Weichselbaum RR, Skelly CL. Concomitant proliferation and caspase-3 mediated apoptosis in response to low shear stress and balloon injury. *J Surg Res.* 2010 Jun 1;161(1):146-55. doi: 10.1016/j.jss.2008.11.001
35. Kamenz J, Seibold W, Wohlfrom M, Hanke S, Heise N, Lenz C, Hanke H. Incidence of intimal proliferation and apoptosis following balloon angioplasty in an atherosclerotic rabbit model. *Cardiovasc Res.* 2000 Feb;45(3):766-76. doi: 10.1016/s0008-6363(99)00355-7
36. Huang J, Yin H, Leng J, Yao Y, Yao R, Peng T, Li J. Evidence of apoptotic smooth muscle cells in proliferative intima of injured arteries. *Chin Med J (Engl).* 2000 Jan;113(1):10-13. doi: 10.3760/cma.j.isn.0366-6999.2000.01.103
37. Perlman H, Maillard L, Krasinski K, Walsh K. Evidence for the rapid onset of apoptosis in medial smooth muscle cells after balloon injury. *Circulation.* 1997;95(4):981-87. doi:10.1161/01.cir.95.4.981
38. Bauriedel G, Schluckebier S, Hutter R, Welsch U, Kandolf R, Lüderitz B, Prescott MF. Apoptosis in restenosis versus stable-angina atherosclerosis: implications for the pathogenesis of restenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998 Jul;18(7):1132-39. doi: 10.1161/01.atv.18.7.1132
39. Isner JM, Kearney M, Bortman S, Passeri J. Apoptosis in human atherosclerosis and restenosis. *Circulation.* 1995 Jun 1;91(11):2703-11. doi: 10.1161/01.cir.91.11.2703
40. Durand E, Mallat Z, Addad F, Vilde F, Desnos M, Guérot C, Tedgui A, Lafont A. Time courses of apoptosis and cell proliferation and their relationship to arterial remodeling and restenosis after angioplasty in an atherosclerotic rabbit model. *J Am Coll Cardiol.* 2002 May 15;39(10):1680-85. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01831-4
41. Hassan AH, Lang IM, Ignatescu M, Ullrich R, Bonderman D, Wexberg P, Weidinger F, Glogar HD. Increased intimal apoptosis in coronary atherosclerotic vessel segments lacking compensatory enlargement. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Nov 1;38(5):1333-39. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01569-8
42. Duran X, Vilahur G, Badimon L. Exogenous in vivo NO-donor treatment preserves p53 levels and protects vascular cells from apoptosis. *Atherosclerosis.* 2009 Jul;205(1):101-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.11.016
43. Toumpoulis IK, Malamou-Mitsi VD, Michalis LK, Katsouras C, Gloustanou G, Galaris D, Bai M, Vardakas D, Agnantis N, Sideris DA. Apoptosis bcl-2 and nitrotyrosine expression in an angioplasty-restenosis rabbit: an experimental model. *Int J Surg.* 2007;5(4):260-66. doi: 10.1016/j.ijss.2007.01.003
44. Spiguel LR, Chandiwala A, Vosicky JE, Weichselbaum RR, Skelly CL. Concomitant proliferation and caspase-3 mediated apoptosis in response to low shear stress and balloon injury. *J Surg Res.* 2010 Jun 1;161(1):146-55. doi: 10.1016/j.jss.2008.11.001
45. Shibata R, Kai H, Seki Y, Kato S, Wada Y, Hanakawa Y, Hashimoto K, Yoshimura A, Imaizumi T. Inhibition of STAT3 prevents neointima formation by inhibiting proliferation and promoting apoptosis of neointimal smooth muscle cells. *Hum Gene Ther.* 2003 May 1;14(7):601-10. doi: 10.1089/104303403321618128
46. Zhao Z, Huang C, Wang J, Jiang H, Li J, Wang X. Effect of arsenic trioxide on inhibition of restenosis after rabbit vascular injury and its mechanism. *Chin Med J (Engl).* 2002 Nov;115(11):1608-14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12609071>
47. Pshennikov AS, Deev RV. Morphological illustration of alterations in the arterial endothelium in ischemic and reperfusion injuries. *Ros Med-Biol Vestn im Akad IP Pavlova.* 2018;26(2):184-94. doi: 10.23888/PAVLOVJ2018262184-194 (In Russ.)
48. Walensky LD. BCL-2 in the crosshairs: tipping the balance of life and death. *Cell Death Differ.* 2006 Aug;13(8):1339-50. doi: 10.1038/sj.cdd.4401992
49. Shpakova VS, Gambaryan SP, Rukoyatkina NI, Krivchenko AI. High-affinity inhibitor of bcl-x<sub>l</sub> protein activates protein kinase a in platelets and blocks their activation. *Ros Fiziol Zhurn im IM Sechenova.* 2018;104(9):1106-15. doi: 10.7868/S0869813918090095 (In Russ.)

**Адрес для корреспонденции**

390026, Российская Федерация,  
г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9,  
Рязанский государственный  
медицинский университет,  
кафедра сердечно-сосудистой,  
рентгенэндоваскулярной, оперативной  
хирургии и топографической анатомии,  
тел.: +7 4912 46-08-03,  
e-mail: Suchkov\_med@mail.ru,  
Сучков Игорь Александрович

**Address for correspondence**

390026, Russian Federation, Ryazan,  
Vysokovolttnaya str. 9,  
Ryazan State Medical University,  
the Department of Cardiovascular,  
Endovascular, Operative Surgery  
and Topographic Anatomy  
tel. +7 4912 46-08-03,  
e-mail: Suchkov\_med@mail.ru  
Suchkov Igor A.

**Сведения об авторах**

Калинин Роман Евгеньевич, д.м.н., профессор, ректор, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, г. Рязань, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>

Сучков Игорь Александрович, д.м.н., профессор, проректор по научной работе и инновационному развитию, профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, г. Рязань, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>

Климентова Эмма Анатольевна, аспирант, кафедра сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, г. Рязань, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0003-4855-9068>

Егоров Андрей Александрович, к.м.н., доцент кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, г. Рязань, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0003-0768-7602>

**Информация о статье**

*Поступила 24 декабря 2019 г.*

*Принята в печать 13 июля 2020 г.*

*Доступна на сайте 1 сентября 2020 г.*

**Information about the authors**

Kalinin Roman E., MD, Professor, Rector, Head of the Department of Cardiovascular, Endovascular, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>

Suchkov Igor A., MD, Professor, Vice-Rector for Research and Innovative Development, Professor of the Department of Cardiovascular, Endovascular, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>

Klimentova Emma A., Post-Graduate Student of the Department of Cardiovascular, Endovascular, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-4855-9068>

Egorov Andrei A., PhD, Associate Professor of the Department of cardiovascular, endovascular, operative surgery and topographic anatomy, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0003-0768-7602>

**Article history**

*Arrived: 24 December 2019*

*Accepted for publication: 13 July 2020*

*Available online: 1 September 2020*



## ВИТАМИН D В РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТИ: ОТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ К КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева  
Национальной академии медицинских наук Украины, г. Киев,  
Украина

Витамин D обладает плеiotропным действием, оказывая влияние на органы и ткани организма. Его влияние на костную ткань осуществляется за счет контроля гомеостаза кальция и фосфатов, а также путем прямого действия на клетки костной ткани и их метаболизм. Регенерация кости в условиях дефицита витамина D находится в стадии активного изучения. Представленный обзор литературы обобщает механизмы действия витамина D на кость. В обзоре раскрываются особенности регенерации кости и роль дефицита витамина D на этапах регенерации (воспаления, формирования мягкого и твердого регенератов с последующим его ремоделированием). Отмечено, что данные, представленные в литературе, фрагментарны, однако дают возможность оценить значение витамина D в этом сложном процессе. Данные экспериментальных исследований на животных свидетельствуют, что в большинстве исследований добавление в рацион питания животным с экспериментально моделированным травматическим повреждением витамина D способствовало формированию полноценного регенерата. Результаты клинических исследований рассмотрены в трех аспектах: распространенность дефицита витамина D у пациентов с переломом, роль витамина D в профилактике и влияние препаратов витамина D на заживление перелома. Показана высокая частота присутствия дефицита витамина D у пациентов с нарушением консолидации отломков, однако данные, касающиеся профилактики риска перелома и лечения пациентов с переломами, противоречивы, что побуждает к проведению дальнейших исследований в этом направлении.

*Ключевые слова: витамин D, дефицит, риск перелома, регенерация кости, экспериментальные исследования, клинические наблюдения*

Vitamin D has a pleiotropic effect, affecting the organs and tissues of the body. It affects the bone tissue by controlling calcium and phosphates homeostasis, as well as by direct affect on the bone tissue cells and their metabolism. The study of bone regeneration under conditions of vitamin D deficiency is under active research. The literature review summarizes the mechanisms of vitamin D action on a bone, the features of bone regeneration and the role of vitamin D deficiency at the stages of regeneration (inflammation, the formation of soft and hard regenerates with its subsequent remodeling). It is noted that the data presented in the literature are fragmented, but make it possible to evaluate vitamin D significance in this complex process. Data from experimental animal studies indicate that in most of the studies, the addition of vitamin D to diet of the animals with experimentally modeled traumatic damage contributed to the formation of full-fledged regeneration. We examined the results of clinical trials in three aspects: the prevalence of vitamin D deficiency in patients with a fracture, the role of vitamin D in prevention and the effect of vitamin D preparations on fracture healing. A high percentage of the presence of vitamin D deficiency in patients with impaired consolidation of fragments is shown; however, with regard to the prevention of fracture risk and the treatment of patients with fractures, the data are contradictory, which prompts further research in this direction.

*Keywords: vitamin D, deficiency, risk of fracture, bone regeneration, experimental studies, clinical observations*

Novosti Khirurgii. 2020 Jul-Aug; Vol 28 (4): 428-438

The articles published under CC BY NC-ND license

Vitamin D in Bone Regeneration: from Experimental Research to Clinical Practice

V.V. Povoroznyuk, N.V. Dedukh, M.A. Bystrytska



### Введение

Регенерация кости – это каскад биологических событий, которые синхронизируются и регулируются клеточными, молекулярными и генетическими факторами, влияющими на восстановление целостности и прочности кости [1]. Этот процесс уникален, в конечном итоге кость полностью микроскопически и макроскопически восстанавливает

свою исходную структуру. Однако целый ряд состояний могут привести к нарушению регуляции регенерации кости: возраст, прием глюкокортикоидов, сопутствующие заболевания (остеопороз, сахарный диабет, нейрофиброматоз, нарушение иммунной системы, онкология и др.) и др. [2]. Среди факторов, регулирующих метаболизм кости и влияющих на ее регенерацию, активно исследуют витамин D.

## Общая информация о витамине D

Витамин D поступает в организм человека через кожу вследствие солнечной инсоляции и с продуктами питания. Метаболизм витамина D, начинающийся в коже под влиянием солнечной инсоляции, продолжается в печени с образованием кальцидиола (25(OH)D) и завершается в почках формированием активной формы кальцитриола (1,25(OH)2D3).

Известно, что витамин D оказывает классическое действие, обусловленное влиянием на кальций-фосфорный обмен, и плеiotропное действие на различные органы и ткани организма. Его дефицит вызывает патологию костной системы (остеопороз, рахит, остеомалацию) [3]. Биологическое действие кальцитриола осуществляется через рецептор к витамину D – VDR. На сегодняшний день выявлен ядерный рецептор, регулирующий экспрессию до 2000 генов, и два рецептора клеточной мембраны, расположенные на поверхности и внутри плазматической мембраны, осуществляющие опосредованное негеномное действие [4, 5]. В проведенных исследованиях установлено, что от 1000 до 13000 клеток способны отвечать на витамин D с участием 3-4% генома [6, 7].

Кальцитриол связывается с рецепторами клеток в кишечнике, почках, паращитовидных железах и кости, регулирует уровень кальция и фосфора в плазме и, таким образом, принимает участие в развитии, росте и поддержании гомеостаза скелета, влияя на минерализацию и качество кости.

Статус витамина D и диагностические критерии оценки представлены в рекомендациях по поступлению в организм и лечению дефицита витамина D в Центральной Европе, которые были разработаны специалистами из разных стран (Польши, Великобритании, Чешской Республики, Украины, Республики Беларусь, Венгрии и Израиля) [8]. Диагностическим критерием витамина D в соответствии с рекомендациями является определение концентрации 25(OH)D в сыворотке крови. Уровень 25(OH)D до 50 нмоль/л (20 нг/мл) рассматривают как дефицит витамина D, от 50 до 75 нмоль/л (от 20 до 30 нг/мл) – недостаточность или субоптимальный уровень, от 75 до 125 нмоль/л (30-50 нг/мл) – адекватный уровень, от 125 до 250 нмоль/л (50-100 нг/мл) – повышенный, выше 250 нмоль/л (100 нг/мл) – высокий, представляющий риск для здоровья, выше 500 нмоль/л (200 нг/мл) – токсичный.

## Предпосылки для обоснования дефицита витамина D как фактора риска перелома и его роли в регенерации кости

**Влияние витамина D на кость.** Классическая точка зрения заключается в том, что витамин D влияет на кость косвенно, контролируя гомеостаз кальция и фосфатов. Дефицит витамина D приводит к нарушению всасывания кальция в кишечнике, низкие показатели которого в сыворотке крови индуцируют биосинтез паратгормона, что приводит к повышению резорбции кости и отражается на ее качестве.

Наряду с классическими представлениями о роли витамина D в метаболических процессах организма, доказано его прямое действие на клетки костной ткани и их метаболизм. Установлено, что костные клетки экспрессируют VDR, а также митохондриальные ферменты: 25-гидроксивитамин D 1 $\alpha$ -гидроксилазу (CYP27B1) и 25-гидроксивитамин D 24-гидроксилазу (CYP24A1) [9]. С помощью 25-гидроксивитамин D 1 $\alpha$ -гидроксилазы (CYP27B1) комплекс 25(OH)D-витамин D-связывающий белок превращается в 1 $\alpha$ ,25(OH)2D3, принимающий участие в регуляции процессов резорбции кости, дифференцировке остеогенных клеток, минерализации остеоида и заживлении перелома [9, 10, 11]. Имеются данные, что усиление резорбции кости под действием 1 $\alpha$ ,25(OH)2D3 может осуществляться через повышение остеобластами экспрессии рецептора лиганда ядерного фактора каппа Б (RANKL), который связывается с рецептором-активатором ядерного фактора кВ (RANK), расположенном на преостеокластах и остеокластах, что повышает остеокластогенез и активность остеокластов [12, 13].

Установлено, что витамин D стимулирует остеогенную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток, одним из механизмов является модуляция экспрессии интегрин  $\alpha$ v3 и его субклеточной организации, который играет ключевую роль в дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток в остеобласты через усиление взаимодействия  $\alpha$ v3 с фибронектином [14].

Изучение влияния витамина D на кость не ограничилось исследованием его активной формы. Используя транскрипционный анализ, было показано, что не только кальцитриол (1,25(OH)2D3), но и гидроксированный метаболит 24R,25(OH)2D3 индуцировал транскрипцию генов в клетках остеобластической линии и дозозависимо повышал в них биосинтез щелочной фосфатазы, остеокальцина и усиливал минерализацию [15]. В целом меха-

низ действия витамина D на кость находится в стадии активного изучения.

**Влияние витамина D на течение репаративного остеогенеза.** На сегодняшний день заживление перелома рассматривают в основном как процесс, включающий 4 стадии: воспаление, формирование мягкого и твердого регенерата с последующим его ремоделированием.

В области перелома на стадии воспаления взаимодействуют несколько типов клеток (воспалительные, иммунные, сосудистые, фибробластического, хондрогенного и остеогенного дифференгов), поэтапно создающие провизорные ткани (фиброретикулярную ткань и хондроид) регенерата с последовательным формированием костной ткани. Важную роль в процессе регенерации кости играют местные и системные регуляторные факторы, включая остеогенные и ангиогенные, гормоны, воспалительные цитокины, антиоксиданты, аминокислоты и др. Среди них значительная роль отводится витамину D и его метаболитам, однако имеются лишь единичные исследования, в которых изучено их действие на различные стадии репаративного остеогенеза (рис.) [2,15, 16, 17, 18].

Доказано, что витамин D принимает участие в регуляции регенерации на всех стадиях, влияя на ангиогенез регенерата путем стимуляции фактора роста сосудов (VEGF). Имеется исследование, в котором в эксперименте на мышцах после перелома бедренной кости доказана роль VEGF в заживлении перелома. Путем ингибирования активности VEGF на стадии эндохдральной и интрамембранной оссификации регенерата, путем нейтрализации рецептора VEGF в регенерате выявлено снижение ангиогенеза, формирования костной ткани и ее минерализации вследствие, как рассматривают авторы, прямого аутокринного влияния VEGF на дифференцировку остеобластов [19]. Кроме того, VEGF, путем связывания с рецептором VEGFR1 на остеокластах, регулирует их дифференцировку и активность на стадии ремоделирования кости [20].

Большое значение в регенерации кости имеет и активация витамином D фактора роста тромбоцитов (PDGF). Известно, что PDGF способствует повышению клеточных популяций в зоне перелома, стимулирует митотическую активность эндотелиальных клеток, формирующих капилляры, что повышает ангиогенез,

Рис. Клеточные эффекты витамина D на различных стадиях регенерации (адаптировано по Gorter EA et al. [2]).



Примечание: VEGF – фактор роста сосудов, PDGF – фактор роста тромбоцитов, BMP3 – костный морфогенетический белок 3, IL – интерлейкин, TNF-α – фактор некроза опухоли-α, TGF-β – трансформирующий фактор роста β, IGF – инсулиноподобный фактор роста, FGF 23 – фактор роста фибробластов 23, TNAP – неспецифическая щелочная фосфатаза, ОК – остеокласты, ОБ – остеобласты; + – позитивное действие, ± – сомнительное действие.

активизирует макрофаги, играющие роль в биосинтезе биологически активных веществ и утилизации детрита в зоне перелома [21]. Также индуцирует регенерацию кости костный морфогенетический белок (BMP3, остеоин), экспрессируемый остеобластами остеоида и остеокластами [22].

Витамин D и его метаболиты принимают участие и на последующих стадиях регенерации, в частности, в энхондральной оссификации, дифференцировке остеобластов и биосинтезе ими остеокальцина и остеопонтинина, неспецифической щелочной фосфатазы (TNAP), экспрессии фактора роста фибробластов 23 (FGF 23), а также стимуляции остеокластогенеза на этапе ремоделирования [23].

В последние годы открыт новый механизм действия метаболита витамина D – 24R,25(OH)2D – в регенерации кости, который авторы рассматривают как «критический катализатор» в стимуляции восстановления кости после перелома [15]. Под действием этого метаболита синтезируется лактозилкерамид – воскообразное жировое соединение, которое способствует сигнализации в области дефекта, и за счет этого увеличивается площадь регенерата и его биомеханические свойства, что создает основу для полноценной регенерации.

Необходимо отметить, что данные, представленные в литературе и касающиеся влияния витамина D на стадийность процесса регенерации кости, фрагментарны, однако дают возможность оценить его значение в этом сложном процессе.

**Экспериментальные исследования регенерации кости на животных.** На различных моделях животных было показано, что дефицит витамина D приводит к нарушению регенерации кости и остеоинтеграции имплантатов.

На основе опубликованных работ (с 1984 по 2007 г.) были проанализированы результаты экспериментов на животных (кролики, крысы, морские свинки) после воспроизведения перелома или дефекта на фоне дефицита витамина D [24]. Авторы выявили, что добавление в рацион животных витамина D способствовало репаративному остеогенезу с формированием полноценного регенерата.

В более поздних работах также подтверждено позитивное влияние витамина D на регенерацию кости при сочетании добавок кальция и холекальциферола, что оказывало системное влияние на организм и приводило к ускорению течения регенерации кости [25]. В другом исследовании, проведенном этими же авторами, при сравнительном исследовании регенерации кости в условиях заполнения дефекта

аллопластическим биоматериалом с локальным или системным введением кальцитриола, авторы выявили его стимулирующее влияние на регенерацию, но эффект был выше на фоне системного действия [26].

В 2019 г. M. Ray [27] провела метаанализ 20 экспериментальных исследований по оценке влияния витамина D на регенерацию кости, в 16 из которых были получены положительные результаты. Однако автор отметила, что разнообразные дизайны исследования (моделирование перелома в различных частях скелета, возраст животных, продолжительность наблюдения, методы оценки результатов и др.) указывают на необходимость всесторонних исследований с разработкой адекватных дизайнов и сопоставимой оценкой результатов.

Значение витамина D в регенерации кости было доказано на модели нокаутных мышей Cyp24a1-/-, у которых отсутствует биосинтез 24R,25(OH)2D3 [15]. После перелома у животных в регенерате выявлено замедление энхондральной оссификации, что сопровождалось формированием небольшого по площади регенерата со сниженной прочностью. Введение животным 24R,25(OH)2D3 (но не 1,25(OH)2D3) приводило к восстановлению течения репаративного остеогенеза.

Итак, на основе данных, представленных в литературе, возможно заключить, что витамин D играет позитивную роль в регенерации кости, принимая участие на всех стадиях регенерации, однако выявлены лишь отдельные звенья его действия на клетки и их метаболизм в процессе заживления перелома. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения сложного механизма его влияния на этапы репаративного остеогенеза.

## Результаты клинических исследований

Результаты клинических исследований нами рассмотрены в трех аспектах: распространенность дефицита витамина D у пациентов с переломом, роль витамина D в профилактике перелома и влияние добавок или препаратов витамина D на заживление перелома.

**Распространенность дефицита витамина D у пациентов с переломом.** Существует большое количество состояний, которые могут привести к дефициту витамина D: возраст, географическая широта проживания, образ жизни, особенности питания, различные заболевания и другие причины [3]. Результаты обследования пациентов с переломами в различных частях скелета также показали, что в высоком проценте случаев у них имел место дефицит витамина D [28, 29, 30],

который можно рассматривать как отражение общепопуляционного дефицита и как один из факторов риска перелома [4].

Был исследован уровень витамина D у 118 взрослых лиц ( $68,7 \pm 13,4$  года) на ранней стадии заживления перелома и установлено, что 63,6% больных имели дефицит витамина D [31]. Авторы заключили, что пациентам с переломом необходимо адекватное потребление витамина D для повышения его уровня в сыворотке крови. Результаты другого исследования показали, что в течение года среда у взрослого населения с переломами (208 мужчин и 319 женщин, средний возраст  $49,7 \pm 19,9$ ) у 71% лиц присутствовал субоптимальный уровень витамина D (кальцитриол  $< 75$  нмоль/л), а у 40% – дефицит ( $< 50$  нмоль/л) и у 11% – тяжелый дефицит ( $< 25$  нмоль/л) [28]. Высокая распространенность дефицита витамина D (40%) или тяжелого дефицита (11%) была обнаружена в общей популяции (Нидерланды) взрослых пациентов с переломами [32].

На основании анализа данных литературы, проведенного E.A. Gorter et al. [28], дефицит витамина D регистрировали у 22-100% пациентов с переломами проксимального отдела бедренной кости, в то время как у пациентов с переломами другой локализации – от 13 до 50%. При этом у пациентов с переломом проксимального отдела бедренной кости дефицит витамина D присутствует не только в зимние месяцы, но и в летние. Из обследованных 1090 пациентов после перелома бедренной кости у 45% уровень 25(OH)D был ниже 10 нг/мл, у 81% – ниже 20 нг/мл, а у 96% – ниже 30 нг/мл [33]. Метаанализ исследований витамина D3 показал, что при уровне 25(OH)D более 40 нмоль/л риск низкоэнергетического перелома не повышается [34]. Ежедневная доза от 400 до 800 МЕ витамина D3 была адекватна для коррекции дефицита.

Если в отношении широкого распространения гиповитаминоза у пациентов с переломами исследователи едины во мнении, то при изучении консолидации отломков в этих условиях получены различные данные.

**Регенерация кости в условиях дефицита витамина D.** В большинстве исследований показано, что дефицит витамина D влияет на заживление перелома, однако присутствуют работы, в которых не подтверждена эта взаимосвязь.

Выявлено, что частота несращения после перелома была выше в группе пациентов с дефицитом витамина D (9,7%) по сравнению с пациентами, у которых изначально не было дефицита (0,3%), и теми, которые принимали витамин D (1,7%;  $p < 0,001$ ) [16].

Частота дефицита витамина D у пациентов

с нарушением регенерации большеберцовой кости была выше (60%) по сравнению с пациентами (30%) с нормальным сращением перелома [35]. Уровень витамина D у пациентов с нарушением регенерации был достоверно ниже по сравнению с пациентами с нормальным сращением ( $25,8 \pm 20,4$  нмоль/л и  $49,03 \pm 26,9$  нмоль/л, соответственно). При этом распространенность гиперпаратиреоза при несращении была выше, чем при нормальном течении регенерации (33% и 9,3% соответственно). По мнению авторов, гиповитаминоз D, обусловленный географической широтой района проживания, вызывает вторичный гиперпаратиреоз, который, в свою очередь, может быть одной из причин нарушения репаративного остеогенеза.

Безусловно, для определения роли витамина D у пациентов с нарушением репаративного остеогенеза данных недостаточно, могли быть и другие факторы, которые не были учтены, однако результаты проведенных исследований показывают, что дефицит витамина D во время перелома у пациентов может отражаться на консолидации отломков в последующем.

#### **Влияние дополнительного приема витамина D на заживление перелома.**

Одним из дискуссионных является вопрос необходимости профилактики или лечения пациентов с переломом путем введения в схему лечения витамина D, хотя установлено, что в условиях применения витамина D (880 МЕ) и кальция (1000 мг) увеличивается площадь регенерата [36] и минеральная плотность кости (МПК) [37]. В 2011 году был представлен обзор литературы по влиянию витамина D на заживление перелома [24]. На основе проведенного анализа авторы установили, что пожилые люди с различными типами переломов требуют вторичной профилактики, направленной на снижение риска падений и развития остеопороза, особенно если пациент пожилого возраста и имеет дефицит витамина D. Однако только около 20% пожилых людей получали витамин D во время лечения и после заживления перелома [33]. Аналогичные данные были представлены и в другом исследовании. На фоне недостаточности витамина D большинство пациентов с переломом бедренной кости (98,2% и 88,3% в 2011 и 2015 годах соответственно) не получали препараты витамина D [38]. Исследования последних лет показывают, что пациентам с остеопорозом, дефицитом витамина D и с высоким риском перелома и падений, а также при заживлении перелома следует назначать препараты кальция и витамина D [39, 40]. В то же время результаты анализа 81 рандомизированного контролируемого исследования,



которые включали 53 537 участников, показали, что дополнительный прием витамина D не предотвращает переломы и падения, а также не имеет клинически значимого влияния на МПК. Кроме того, не выявлено различий между эффектами высоких и низких доз витамина D [41]. Однако, если основываться на рекомендациях Национального общества остеопороза 2018 г. (проанализировано три метаанализа Научно-консультативного комитета по питанию и Кокрановского обзора), можно сделать вывод о том, что у пожилых людей витамин D в сочетании с кальцием снижает риск перелома, однако это сочетание не распространяется на переломы проксимального отдела бедренной кости [42].

Дискутабельным является вопрос о дозах витамина D. Имеются данные, что суточная доза витамина D3 от 400 до 800 МЕ может быть достаточна для устранения его дефицита [34].

Согласно исследованиям, опубликованным в журнале JAMA, высокие дозы витамина не улучшают МПК у здоровых взрослых лиц и могут даже оказывать негативное влияние [43]. Имеются исследования, в которых авторы утверждают, что назначение высоких доз витамина D (500 000 МЕ) даже в условиях прерывистой дозировки повышает риск падений и переломов в течение трех месяцев после достижения концентрации в плазме около 90-120 нмоль/л [44].

Аналогичные данные о неэффективности использования высоких концентраций представлены на основе проведения клинического исследования, в котором пациенты в течение 12 мес. ежемесячно получали разово 24 000 МЕ витамина D3 (как аналог рекомендуемой дозы 800 МЕ в день), 60 000 МЕ и 24 000 МЕ витамина D3 плюс 300 мкг 25(OH)D [45]. Авторы не установили повышения функциональной способности пациентов и зафиксировали повышение риска падений по сравнению с дозой 24 000 МЕ.

На основе проведенного трехлетнего двойного слепого рандомизированного клинического исследования установлено, что высокие дозы витамина D3 (4 000 и 10 000 МЕ) приводят к потере МПК в лучевой кости, а доза в 10 000 МЕ была связана со значительным снижением МПК в большеберцовой кости по сравнению с приемом пациентами 400 МЕ ежедневно [43]. Кроме того, риск развития гиперкальциемии и гиперкальциурии был повышен у пациентов, получавших высокие дозы. В этом исследовании дополнительно препараты кальция получали лица с потреблением кальция в диете менее 1200 мг в день.

В соответствии с рекомендациями Национальной группы по остеопорозу (NOGG)

не рекомендуется назначать высокие дозы холекальциферола женщинам и мужчинам в возрасте  $\geq 50$  лет с повышенным риском перелома, оптимальная доза – 800 МЕ ежедневно с кальцием от 700 до 1200 мг [46].

Рекомендации Американской рабочей группы по профилактическим услугам (USPSTF) сводятся к тому, что данных, представленных в литературе относительно приема кальция и витамина D отдельно или в сочетании (400 МЕ витамина D и более 1000 мг кальция), недостаточно для оценки баланса «польза – вред» при первичной профилактике переломов у женщин в постменопаузальном периоде [47, 48]. Однако эти рекомендации не распространяются на лиц с остеопоротическими переломами в анамнезе, повышенным риском падений, диагнозом остеопороза или с дефицитом витамина D. В этих случаях для профилактики остеопороза Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) рекомендует ежедневный прием не менее 1000 мг кальция и 800 МЕ витамина D (для поддержания уровня 25(OH)D в сыворотке крови  $> 50$  нмоль/л), а также в питании должно быть достаточное количество белка (1-1,2 г/кг массы тела) [49].

## Заключение

Витамин D – гормон с плейотропным действием, который играет важную роль в метаболических процессах организма. К нему имеются рецепторы практически во всех клетках организма, в том числе и в клетках костной ткани. На сегодняшний день доказано прямое и не прямое влияние витамина D на костную ткань и регенерацию кости. Однако если в экспериментальных исследованиях на животных получены в основном положительные результаты, хотя проведенные исследования были разноплановые, то результаты клинических исследований имеют много «слепых зон». В отношении дефицита витамина D у больных с переломами представлена обширная доказательная база, частично доказана его роль в нарушении репаративного остеогенеза, однако, что касается профилактики риска перелома и лечения пациентов с переломами, неясна зависимость от дозы витамина D и интервала между дозами. Безусловно, витамин D играет роль в заживлении переломов, но имеющиеся данные слишком противоречивы, чтобы объяснить механизмы его влияния на репаративный остеогенез и профилактику переломов, что побуждает к проведению дальнейших исследований в этом направлении.

### Финансирование

Обзор написан в соответствии с планом научно-исследовательской работы Института геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины: «10-летний риск и частота остеопоротических переломов у населения Украины: возрастные и региональные особенности». Дополнительной финансовой поддержки авторы не получали, в том числе со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

### ЛИТЕРАТУРА

- Marsell R, Einhorn TA. The biology of fracture healing. *Injury*. 2011 Jun;42(6):551-55. doi: 10.1016/j.injury.2011.03.031
- Gorter EA, Hamdy NA, Appelman-Dijkstra NM, Schipper IB. The role of vitamin D in human fracture healing: a systematic review of the literature. *Bone*. 2014 Jul;64:288-97. doi: 10.1016/j.bone.2014.04.026
- Поворознюк ВВ, Плудовски П (ред). Дефицит и недостаточность витамина D: эпидемиология, диагностика, профилактика и лечение: моногр. Киев: Издат. Заславский АЮ; 2015. 262 с.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266-81. doi: 10.1056/NEJMra070553
- Wacker M, Holick MF. Vitamin D – effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*. 2013 Jan 10;5(1):111-48. doi: 10.3390/nu5010111
- Carlberg C. Genome-wide (over)view on the actions of vitamin D. *Front Physiol*. 2014 Apr 29;5:167. doi: 10.3389/fphys.2014.00167. eCollection 2014.
- Pike JW. Genome-wide principles of gene regulation by the vitamin D receptor and its activating ligand. *Mol Cell Endocrinol*. 2011 Dec 5;347(1-2):3-10. doi: 10.1016/j.mce.2011.05.012
- Pudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokó D, Czech-Kowalska J, Dbski R, Decsi T, Dobrzaska A, Franek E, Guszko P, Grant WB, Holick MF, Yankovskaya L, Konstantynowicz J, Ksiyk JB, Ksiopolska-Orowska K, Lewiski A, Litwin M, Lohner S, Lorenc RS, Lukaszewicz J, Marcinowska-Suchowierska E, Milewicz A, Misiorowski W, Nowicki M, Povoroznyuk V, Rozentryt P, Rudenka E, Shoenfeld Y, Socha P, Solnica B, Szalecki M, Taaaj M, Varbiro S, mijewski MA. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol*. 2013;64(4):319-27. doi: 10.5603/ep.2013.0012
- Anderson PH. Vitamin D Activity and Metabolism in Bone. *Curr Osteoporos Rep*. 2017 Oct;15(5):443-49. doi: 10.1007/s11914-017-0394-8
- Saldaña L, Vallés G, Bensiamar F, José Mancebo F, García-Rey E, Vilaboa N. Paracrine interactions between mesenchymal stem cells and macrophages are regulated by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Sci Rep*. 2017 Nov 7(1):14618. doi: 10.1038/s41598-017-15217-8
- van Driel M, Koedam M, Buurman CJ, Roelse M, Weyts F, Chiba H, Uitterlinden AG, Pols HA, van Leeuwen JP. Evidence that both 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D3 and 24-hydroxylated D3 enhance human osteoblast differentiation and mineralization. *J Cell Biochem*. 2006 Oct 15;99(3):922-35. doi: 10.1002/jcb.20875
- Takahashi N, Udagawa N, Suda T. Vitamin D endocrine system and osteoclasts. *Bonekey Rep*. 2014 Feb 5;3:495. doi: 10.1038/bonekey.2013.229. eCollection 2014.
- Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev*. 2016 Jan;96(1):365-408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015
- Posa F, Di Benedetto A, Cavalcanti-Adam EA, Colaianni G, Porro C, Trotta T, Brunetti G, Lo Muzio L, Grano M, Mori G. Vitamin D Promotes MSC Osteogenic Differentiation Stimulating Cell Adhesion and  $\alpha$ V3 Expression. *Stem Cells Int*. 2018 Feb 28;2018:6958713. doi: 10.1155/2018/6958713. eCollection 2018.
- Martineau C, Naja RP, Hussein A, Hamade B, Kaufmann M, Akhouayri O, Arabian A, Jones G, St-Arnaud R. Optimal bone fracture repair requires 24R,25-dihydroxyvitamin D3 and its effector molecule FAM57B2. *J Clin Invest*. 2018 Aug 1;128(8):3546-57. doi: 10.1172/JCI98093
- Gorter EA, Krijnen P, Schipper IB. Vitamin D status and adult fracture healing. *J Clin Orthop Trauma*. 2017 Jan-Mar;8(1):34-37. doi: 10.1016/j.jcot.2016.09.003
- Ramos M. Vitamin D and fragility fractures. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2017;9(1 Suppl):40-44. doi: 10.4321/S1889-836X2017000200008
- de Freitas RP, Nunes FP, dos Santos LM, Weckwerth PH, Silveira EMV, Gulinell JL, Santos PL. Influence of vitamin D in bone healing. *J Oral Diag*. 2017; 02:e20170014. doi: 10.5935/2525-5711.20170014
- Street J, Bao M, deGuzman L, Bunting S, Peale FV Jr, Ferrara N, Steinmetz H, Hoeffel J, Cleland JL, Daugherty A, van Bruggen N, Redmond HP, Carano RA, Filvaroff EH. Vascular endothelial growth factor stimulates bone repair by promoting angiogenesis and bone turnover. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Jul 23;99(15):9656-61. doi: 10.1073/pnas.152324099
- Hu K, Olsen BR. The roles of vascular endothelial growth factor in bone repair and regeneration. *Bone*. 2016 Oct;91:30-38. doi: 10.1016/j.bone.2016.06.013
- Shah P, Keppler L, Rutkowski J. A review of platelet derived growth factor playing pivotal role in bone regeneration. *J Oral Implantol*. 2014 Jun;40(3):330-40. doi: 10.1563/AAID-JOI-D-11-00173
- Dumic-Cule I, Peric M, Kucko L, Grgurevic L, Pecina M, Vukicevic S. Bone morphogenetic proteins in fracture repair. *Int Orthop*. 2018 Nov;42(11):2619-26. doi: 10.1007/s00264-018-4153-y
- Eisman JA, Bouillon R. Vitamin D: direct effects of vitamin D metabolites on bone: lessons from genetically modified mice. *Bonekey Rep*. 2014 Feb 5;3:499. doi: 10.1038/bonekey.2013.233. eCollection 2014.
- Eschle D, Aeschlimann AG. Is supplementation of Vitamin D beneficial for fracture healing? A short review of the literature. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2011 May;2(3):90-93. doi: 10.1177/2151458511408568
- Hong HH, Chou TA, Yang JC, Chang CJ. The potential effects of cholecalciferol on bone regeneration

- in dogs. *Clin Oral Implants Res.* 2012 Oct;23(10):1187-92. doi: 10.1111/j.1600-0501.2011.02284.x
26. Hong HH, Yen TH, Hong A, Chou TA. Association of vitamin D3 with alveolar bone regeneration in dogs. *J Cell Mol Med.* 2015 Jun;19(6):1208-17. doi: 10.1111/jcmm.12460
27. Ray M. Vitamin D and fracture healing: an ongoing puzzle. *Int J of Orth.* 2019 April 28;6(2):1050-60. doi: 10.17554/j.issn.2311-5106.2019.06.302
28. Gorter EA, Krijnen P, Schipper IB. Vitamin D deficiency in adult fracture patients: prevalence and risk factors. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2016; 42: 369–378. Published online 2015 Jul 21. doi: 10.1007/s00068-015-0550-8
29. Ramason R, Selvaganapathi N, Ismail NH, Wong WC, Rajamoney GN, Chong MS. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Patients With Hip Fracture Seen in an Orthogeriatric Service in Sunny Singapore. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2014 Jun;5(2):82-86. doi: 10.1177/2151458514528952
30. Ettehad H, Mirbolook A, Mohammadi F, Mousavi M, Ebrahimi H, Shirangi A. Changes in the serum level of vitamin D during healing of tibial and femoral shaft fractures. *Trauma Mon.* 2014 Feb;19(1):e10946. doi: 10.5812/traumamon.10946
31. Fentaw Y, Woldie H, Mekonnen S, Tsegaye AT. Change in serum level of vitamin D and associated factors at early phase of bone healing among fractured adult patients at University of Gondar teaching hospital, Northwest Ethiopia: a prospective follow up study. *Nutr J.* 2017 Sep 5;16(1):54. doi: 10.1186/s12937-017-0277-y
32. Gorter EA, Krijnen P, Schipper IB. Vitamin D status and adult fracture healing. *J Clin Orthop Trauma.* 2017 Jan-Mar;8(1):34-37. doi: 10.1016/j.jcot.2016.09.003
33. Maier S, Sidelnikov E, Dawson-Hughes B, Egli A, Theiler R, Platz A, Staehelin HB, Simmen HP, Meier C, Dick W, Grob D, von Eckardstein A, Bischoff-Ferrari HA. Before and after hip fracture, vitamin D deficiency may not be treated sufficiently. *Osteoporos Int.* 2013 Nov;24(11):2765-73. doi: 10.1007/s00198-013-2400-z
34. Reid IR. Vitamin D Effect on Bone Mineral Density and Fractures. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017 Dec;46(4):935-45. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.005
35. Pourfeizi HH, Tabriz A, Elmi A, Aslani H. Prevalence of vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in nonunion of traumatic fractures. *Acta Med Iran.* 2013;51(10):705-10.
36. Kolb JP, Schilling AF, Bischoff J, Novo de Oliveira A, Spiro A, Hoffmann M, Amling M, Rueger JM, Lehmann W. Calcium homeostasis influences radiological fracture healing in postmenopausal women. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2013 Feb;133(2):187-92. doi: 10.1007/s00402-012-1650-0
37. Doetsch AM, Faber J, Lynnerup N, Wätjen I, Bliddal H, Danneskiold-Samsøe B. The effect of calcium and vitamin D3 supplementation on the healing of the proximal humerus fracture: a randomized placebo-controlled study. *Calcif Tissue Int.* 2004 Sep;75(3):183-88. doi: 10.1007/s00223-004-0167-0
38. Cianferotti L, Parri S, Gronchi G, Civinini R, Brandi ML. The use of cholecalciferol in patients with hip fracture. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2017 Jan-Apr;14(1):48-53. doi: 10.11138/ccmbm/2017.14.1.048
39. Fischer V, Haffner-Luntzer M, Amling M, Ignatius A. Calcium and vitamin D in bone fracture healing and post-traumatic bone turnover. *Eur Cell Mater.* 2018 Jun 22;35:365-85. doi: 10.22203/eCM.v035a25
40. Aguilar Del Rey J, Jódar Gimeno E, Brañas Baztán F, Gómez Alonso C, González Lama Y, Malouf Sierra J, Borrego RS, Segura de la Morena J, Suárez Pérez JA, Valdés Y Llorca C. Is vitamin-D supplementation not useful in patients at risk of fractures and falls? *Gynecol Endocrinol.* 2020 Feb;36(2):93-95. doi: 10.1080/09513590.2019.1650346
41. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Nov;6(11):847-58. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30265-1
42. Francis R, Aspray T, Fraser W, Macdonald H, Patel S, Mavroei A, Schoenmakers I, Stone M. Vitamin D and bone health: a practical clinical guideline for patient management. 2018 Dec [cited 2019 Dec 19]. Available from: [https://www.endocrinology.org/media/3593/nos\\_vitamin\\_d\\_and\\_bone\\_health\\_in\\_adults\\_web.pdf](https://www.endocrinology.org/media/3593/nos_vitamin_d_and_bone_health_in_adults_web.pdf)
43. Burt LA, Billington EO, Rose MS, Raymond DA, Hanley DA, Boyd SK. Effect of high-dose vitamin D supplementation on volumetric bone density and bone strength: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2019 Aug 27;322(8):736-45. doi: 10.1001/jama.2019.11889
44. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, Nicholson GC. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010 May 12;303(18):1815-22. doi: 10.1001/jama.2010.594
45. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, Staehelin HB, Meyer OW, Theiler R, Dick W, Willett WC, Egli A. Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2016 Feb;176(2):175-83. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7148
46. NOGG 2017: Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis [Electronic resource]. National Osteoporosis Guideline Group. 23 June 2017. Available from: <https://www.guidelines.co.uk/musculoskeletal-and-joints-/nogg-osteoporosis-guideline/453250.article>
47. US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, Doubeni CA, Epling JW, Jr, Kemper AR, Krist AH, Kubik M, Landefeld S, Mangione CM, Silverstein M, Simon MA, Tseng CW. Vitamin D, calcium, or combined supplementation for the primary prevention of fractures in community-dwelling adults: us preventive services task force recommendation statement. *JAMA.* 2018 Apr 17;319(15):1592-99. doi: 10.1001/jama.2018.3185
48. Kahwati LC, Weber RP, Pan H, Goulay M, LeBlanc E, Coker-Schwimmer M, Viswanathan M. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2018 Apr 17;319(15):1600-12. doi: 10.1001/jama.2017.21640
49. Rizzoli R, Stevenson JC, Bauer JM, van Loon LJ, Walrand S, Kanis JA, Cooper C, Brandi ML, Diez-Perez A, Reginster JY; ESCEO Task Force. The role of dietary protein and vitamin D in maintaining musculoskeletal health in postmenopausal women: a consensus statement from the European Society for

Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Maturitas*. 2014 Sep;79(1):122-32. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.07.005

### REFERENCES

- Marsell R, Einhorn TA. The biology of fracture healing. *Injury*. 2011 Jun;42(6):551-55. doi: 10.1016/j.injury.2011.03.031
- Gorter EA, Hamdy NA, Appelman-Dijkstra NM, Schipper IB. The role of vitamin D in human fracture healing: a systematic review of the literature. *Bone*. 2014 Jul;64:288-97. doi: 10.1016/j.bone.2014.04.026
- Povoroznjuk VV, Pludovski P (red). Deficit i nedostatočnost' vitamina D: jepidemiologija, diagnostika, profilaktika i lečenje: monogr. Kiev: Izdat. Zaslavskij AJu; 2015. 262 p.(In Russ.)
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266-81. doi: 10.1056/NEJMr070553
- Wacker M, Holick MF. Vitamin D - effects on skeletal and extraskelatal health and the need for supplementation. *Nutrients*. 2013 Jan 10;5(1):111-48. doi: 10.3390/nu5010111
- Carlberg C. Genome-wide (over)view on the actions of vitamin D. *Front Physiol*. 2014 Apr 29;5:167. doi: 10.3389/fphys.2014.00167. eCollection 2014.
- Pike JW. Genome-wide principles of gene regulation by the vitamin D receptor and its activating ligand. *Mol Cell Endocrinol*. 2011 Dec 5;347(1-2):3-10. doi: 10.1016/j.mce.2011.05.012
- Pudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokó D, Czech-Kowalska J, Dbski R, Decsi T, Dobrzaska A, Franek E, Guszko P, Grant WB, Holick MF, Yankovskaya L, Konstantynowicz J, Ksiyk JB, Ksiopolska-Orowska K, Lewiski A, Litwin M, Lohner S, Lorenc RS, Lukaszewicz J, Marcinowska-Suchowierska E, Milewicz A, Misiorowski W, Nowicki M, Povoroznyuk V, Rozentryt P, Rudenka E, Shoenfeld Y, Socha P, Solnica B, Szalecki M, Taaaj M, Varbiro S, mijewski MA. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol*. 2013;64(4):319-27. doi: 10.5603/ep.2013.0012
- Anderson PH. Vitamin D Activity and Metabolism in Bone. *Curr Osteoporos Rep*. 2017 Oct;15(5):443-49. doi: 10.1007/s11914-017-0394-8
- Saldaña L, Vallés G, Bensiamar F, José Mancebo F, García-Rey E, Vilaboa N. Paracrine interactions between mesenchymal stem cells and macrophages are regulated by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Sci Rep*. 06 Nov 2017, 7(1):14618. doi: 10.1038/s41598-017-15217-8
- van Driel M, Koedam M, Burman CJ, Roelse M, Weyts F, Chiba H, Uitterlinden AG, Pols HA, van Leeuwen JP. Evidence that both 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 and 24-hydroxylated D3 enhance human osteoblast differentiation and mineralization. *J Cell Biochem*. 2006 Oct 15;99(3):922-35. doi: 10.1002/jcb.20875
- Takahashi N, Udagawa N, Suda T. Vitamin D endocrine system and osteoclasts. *Bonekey Rep*. 2014 Feb 5;3:495. doi: 10.1038/bonekey.2013.229. eCollection 2014.
- Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev*. 2016 Jan;96(1):365-408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015
- Posa F, Di Benedetto A, Cavalcanti-Adam EA, Colaianni G, Porro C, Trotta T, Brunetti G, Lo Muzio L, Grano M, Mori G. Vitamin D Promotes MSC Osteogenic Differentiation Stimulating Cell Adhesion and  $\alpha$ V3 Expression. *Stem Cells Int*. 2018 Feb 28;2018:6958713. doi: 10.1155/2018/6958713. eCollection 2018.
- Martineau C, Naja RP, Hussein A, Hamade B, Kaufmann M, Akhouayri O, Arabian A, Jones G, St-Arnaud R. Optimal bone fracture repair requires 24R,25-dihydroxyvitamin D3 and its effector molecule FAM57B2. *J Clin Invest*. 2018 Aug 1;128(8):3546-57. doi: 10.1172/JCI98093
- Gorter EA, Krijnen P, Schipper IB. Vitamin D status and adult fracture healing. *J Clin Orthop Trauma*. 2017 Jan-Mar;8(1):34-37. doi: 10.1016/j.jcot.2016.09.003
- Ramos M. Vitamin D and fragility fractures. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2017;9(1 Suppl):40-44. doi: 10.4321/S1889-836X2017000200008
- de Freitas RP, Nunes FP, dos Santos LM, Weckwerth PH, Silveira EMV, Gulinell JL, Santos PL. Influence of vitamin D in bone healing. *J Oral Diag*. 2017; 02:e20170014. doi: 10.5935/2525-5711.20170014
- Street J, Bao M, deGuzman L, Bunting S, Peale FV Jr, Ferrara N, Steinmetz H, Hoeffel J, Cleland JL, Daugherty A, van Bruggen N, Redmond HP, Carano RA, Filvaroff EH. Vascular endothelial growth factor stimulates bone repair by promoting angiogenesis and bone turnover. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Jul 23;99(15):9656-61. doi: 10.1073/pnas.152324099
- Hu K, Olsen BR. The roles of vascular endothelial growth factor in bone repair and regeneration. *Bone*. 2016 Oct;91:30-38. doi: 10.1016/j.bone.2016.06.013
- Shah P, Keppler L, Rutkowski J. A review of platelet derived growth factor playing pivotal role in bone regeneration. *J Oral Implantol*. 2014 Jun;40(3):330-40. doi: 10.1563/AAID-JOI-D-11-00173
- Dumic-Cule I, Peric M, Kucko L, Grgurevic L, Pecina M, Vukicevic S. Bone morphogenetic proteins in fracture repair. *Int Orthop*. 2018 Nov;42(11):2619-26. doi: 10.1007/s00264-018-4153-y
- Eisman JA, Bouillon R. Vitamin D: direct effects of vitamin D metabolites on bone: lessons from genetically modified mice. *Bonekey Rep*. 2014 Feb 5;3:499. doi: 10.1038/bonekey.2013.233. eCollection 2014.
- Eschle D, Aeschlimann AG. Is supplementation of Vitamin D beneficial for fracture healing? A short review of the literature. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. 2011 May;2(3):90-93. doi: 10.1177/2151458511408568
- Hong HH, Chou TA, Yang JC, Chang CJ. The potential effects of cholecalciferol on bone regeneration in dogs. *Clin Oral Implants Res*. 2012 Oct;23(10):1187-92. doi: 10.1111/j.1600-0501.2011.02284.x
- Hong HH, Yen TH, Hong A, Chou TA. Association of vitamin D3 with alveolar bone regeneration in dogs. *J Cell Mol Med*. 2015 Jun;19(6):1208-17. doi: 10.1111/jcmm.12460
- Ray M. Vitamin D and fracture healing: an ongoing puzzle. *Int J of Orth*. 2019 April 28;6(2):1050-60. doi: 10.17554/j.issn.2311-5106.2019.06.302
- Gorter EA, Krijnen P, Schipper IB. Vitamin D deficiency in adult fracture patients: prevalence and risk factors. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2016; 42: 369-378. Published online 2015 Jul 21. doi: 10.1007/s00068-015-0550-8
- Ramason R, Selvaganapathi N, Ismail NH, Wong

- WC, Rajamoney GN, Chong MS. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Patients With Hip Fracture Seen in an Orthogeriatric Service in Sunny Singapore. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2014 Jun;5(2):82-86. doi: 10.1177/2151458514528952
30. Etehad H, Mirbolook A, Mohammadi F, Mousavi M, Ebrahimi H, Shirangi A. Changes in the serum level of vitamin D during healing of tibial and femoral shaft fractures. *Trauma Mon.* 2014 Feb;19(1):e10946. doi: 10.5812/traumamon.10946
31. Fentaw Y, Woldie H, Mekonnen S, Tsegaye AT. Change in serum level of vitamin D and associated factors at early phase of bone healing among fractured adult patients at University of Gondar teaching hospital, Northwest Ethiopia: a prospective follow up study. *Nutr J.* 2017 Sep 5;16(1):54. doi: 10.1186/s12937-017-0277-y
32. Gorter EA, Krijnen P1, Schipper IB. Vitamin D status and adult fracture healing. *J Clin Orthop Trauma.* 2017 Jan-Mar;8(1):34-37. doi: 10.1016/j.jcot.2016.09.003
33. Maier S, Sidelnikov E, Dawson-Hughes B, Egli A, Theiler R, Platz A, Staehelin HB, Simmen HP, Meier C, Dick W, Grob D, von Eckardstein A, Bischoff-Ferrari HA. Before and after hip fracture, vitamin D deficiency may not be treated sufficiently. *Osteoporos Int.* 2013 Nov;24(11):2765-73. doi: 10.1007/s00198-013-2400-z
34. Reid IR. Vitamin D Effect on Bone Mineral Density and Fractures. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017 Dec;46(4):935-45. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.005
35. Pourfeizi HH, Tabriz A, Elmi A, Aslani H. Prevalence of vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in nonunion of traumatic fractures. *Acta Med Iran.* 2013;51(10):705-10.
36. Kolb JP, Schilling AF, Bischoff J, Novo de Oliveira A, Spiro A, Hoffmann M, Amling M, Rueger JM, Lehmann W. Calcium homeostasis influences radiological fracture healing in postmenopausal women. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2013 Feb;133(2):187-92. doi: 10.1007/s00402-012-1650-0
37. Doetsch AM, Faber J, Lynnerup N, Wätjen I, Bliddal H, Danneskiold-Samsøe B. The effect of calcium and vitamin D3 supplementation on the healing of the proximal humerus fracture: a randomized placebo-controlled study. *Calcif Tissue Int.* 2004 Sep;75(3):183-88. doi: 10.1007/s00223-004-0167-0
38. Cianferotti L, Parri S, Gronchi G, Civinini R, Brandi ML. The use of cholecalciferol in patients with hip fracture. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2017 Jan-Apr;14(1):48-53. doi: 10.11138/ccmbm/2017.14.1.048
39. Fischer V, Haffner-Luntzer M, Amling M, Ignatius AI. Calcium and vitamin D in bone fracture healing and post-traumatic bone turnover. *Eur Cell Mater.* 2018 Jun 22;35:365-85. doi: 10.22203/eCM.v035a25
40. Aguilar Del Rey J, Jódar Gimeno E, Brañas Baztán F, Gómez Alonso C, González Lama Y, Malouf Sierra J, Borrego RS, Segura de la Morena J, Suárez Pérez JA, Valdés Y Llorca C. Is vitamin-D supplementation not useful in patients at risk of fractures and falls? *Gynecol Endocrinol.* 2020 Feb;36(2):93-95. doi: 10.1080/09513590.2019.1650346
41. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Nov;6(11):847-58. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30265-1
42. Francis R, Aspray T, Fraser W, Macdonald H, Patel S, Mavroei A, Schoenmakers I, Stone M. Vitamin D and bone health: a practical clinical guideline for patient management. 2018 Dec [cited 2019 Dec 19]. Available from: [https://www.endocrinology.org/media/3593/nos\\_vitamin\\_d\\_and\\_bone\\_health\\_in\\_adults\\_web.pdf](https://www.endocrinology.org/media/3593/nos_vitamin_d_and_bone_health_in_adults_web.pdf)
43. Burt LA, Billington EO, Rose MS, Raymond DA, Hanley DA, Boyd SK. Effect of high-dose vitamin D supplementation on volumetric bone density and bone strength: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2019 Aug 27;322(8):736-45. doi: 10.1001/jama.2019.11889
44. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, Nicholson GC. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010 May 12;303(18):1815-22. doi: 10.1001/jama.2010.594
45. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, Staehelin HB, Meyer OW, Theiler R, Dick W, Willett WC, Egli A. Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2016 Feb;176(2):175-83. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7148
46. NOGG 2017: Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis [Electronic resource]. National Osteoporosis Guideline Group. 23 June 2017. Available from: <https://www.guidelines.co.uk/musculoskeletal-and-joints-/nogg-osteoporosis-guideline/453250.article>
47. US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, Doubeni CA, Epling JW, Jr, Kemper AR, Krist AH, Kubik M, Landefeld S, Mangione CM, Silverstein M, Simon MA, Tseng CW. Vitamin D, calcium, or combined supplementation for the primary prevention of fractures in community-dwelling adults: us preventive services task force recommendation statement. *JAMA.* 2018 Apr 17;319(15):1592-99. doi: 10.1001/jama.2018.3185
48. Kahwati LC, Weber RP, Pan H, Gourlay M, LeBlanc E, Coker-Schwimmer M, Viswanathan M. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2018 Apr 17;319(15):1600-12. doi: 10.1001/jama.2017.21640
49. Rizzoli R, Stevenson JC, Bauer JM, van Loon LJ, Walrand S, Kanis JA, Cooper C, Brandi ML, Diez-Perez A, Reginster JY; ESCEO Task Force. The role of dietary protein and vitamin D in maintaining musculoskeletal health in postmenopausal women: a consensus statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Maturitas.* 2014 Sep;79(1):122-32. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.07.005

**Адрес для корреспонденции**

04114, Украина,  
г. Киев, ул. Вышгородская, 67,  
Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева  
Национальной академии медицинских

**Address for correspondence**

04114, Ukraine,  
Kiev, Vushgorodskaja str., 67,  
D. F. Chebotarev Institute  
of Gerontology of the National Academy

наук Украины,  
отдел клинической физиологии и патологии  
опорно-двигательного аппарата,  
тел. +380 97 664-80-65,  
.e-mail: dedukh\_ninel@ukr.net,  
Дедух Нинель Васильевна

#### Сведения об авторах

Поворознюк Владислав Владимирович, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки и техники Украины, руководитель отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата, Институт геронтологии имени Д. Ф. Чеботарева Национальной академии медицинских наук Украины, г. Киев, Украина.

<https://orcid.org/0000-0002-8855-482X>

Дедух Нинель Васильевна, д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата, Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева Национальной академии медицинских наук Украины, г. Киев, Украина.

<https://orcid.org/0000-0003-0307-2328>

Быстрицкая Марина Анатольевна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата, Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева Национальной академии медицинских наук Украины, г. Киев, Украина.

<https://orcid.org/0000-0001-7755-1247>

#### Информация о статье

*Поступила 17 февраля 2020 г.*

*Принята в печать 13 июля 2020 г.*

*Доступна на сайте 1 сентября 2020 г.*

of Medical Sciences of Ukraine,  
the Department of Clinical Physiology  
and Pathology of the Musculoskeletal System  
tel. +380 97 664-80-65,  
e-mail: dedukh\_ninel@ukr.net,  
Dedukh Ninel Vasilyevna

#### Information about the authors

Povoroznyuk Vladyslav V., MD, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Department of Clinical Physiology and Pathology of the Musculoskeletal System, D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine.

<https://orcid.org/0000-0002-8855-482X>

Dedukh Ninel V., MD, Leading Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of the Musculoskeletal System, D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine.

<https://orcid.org/0000-0003-0307-2328>

Bystrytska Maryna A., PhD, Senior Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of the Musculoskeletal System, D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine.

<https://orcid.org/0000-0001-7755-1247>

#### Article history

*Arrived: 17 February 2020*

*Accepted for publication 13 July 2020*

*Available online: 1 September 2020*



## ЭНТЕРОЦЕЛЕ

Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25 <sup>1</sup>,  
Волгоградский государственный медицинский университет <sup>2</sup>, г. Волгоград,  
Российская Федерация

Энтероцеле является распространенной проблемой, с которой обычно встречается в практике гинекологов, урологов и колопроктологов. Этим термином в медицинской литературе обозначают одно из расстройств тазового дна – тазовую грыжу, содержащую петли тонкой кишки. Тазовая грыжа представляет собой протрузию брюшины между прямой кишкой и влагалищем. Содержимым грыжевого мешка могут быть не только петли тонкой кишки, но и сигмовидной, сальник, или он вовсе может не содержать органы брюшной полости, а являться фактически только протрузией сухожильного центра промежности. Определить содержимое мешка при физикальном дооперационном осмотре трудно, достоверно можно только выявить выпуклость прямой кишки в заднюю стенку влагалища. Таким образом, «энтероцеле» не является предпочтительной терминологией. Проплапс тазового дна является сложным и многофакторным процессом и энтероцеле всегда сопровождается пролапсом одного или более тазовых органов. Проблемы лечения энтероцеле заключаются в правильном выборе консервативных и оперативных методов лечения и их комбинаций. Целью операции является восстановление нормальной поддерживающей системы влагалища с уменьшением вместимости и сохранением половой функции. Понимание тазовой анатомии, патофизиологии влагалища и заднего отдела таза, а также их роли в клинических симптомах имеет решающее значение в диагностике и лечении этого заболевания. Существует множество подходов к хирургическому лечению энтероцеле, при этом опыт хирурга и его предпочтения определяют выбор метода лечения.

*Ключевые слова: энтероцеле, ректоцеле, пролапс тазовых органов, тазовое дно, грыжа*

Enterocoele is a common problem that is usually faced in practice by gynecologists, urologists and coloproctologists. This term in the medical literature refers to one of the disorders of the pelvic floor – a pelvic hernia containing loops of the small intestine. A pelvic hernia is a protrusion of the peritoneum between the rectum and the vagina. The content of the hernia sac can be not only the loops of the small intestine, but also the sigmoid, omentum or does not contain the abdominal organs at all, but in fact only a protrusion of the perineal body. It is difficult to determine the content of the bag during physical preoperative examination, it is only possible to reliably identify the bulge of the rectum in the back wall of the vagina. Thus, "enterocoele" is not the preferred terminology. Pelvic floor prolapse is a complex and multifactorial process and enterocoele is always accompanied by prolapse of one or more pelvic organs. The problems of treatment of enterocoele consist in the correct choice of conservative and operative methods of treatment and their combinations. The purpose of the operation is to restore the normal supporting system of the vagina with a decrease in capacity and preservation of sexual function. Understanding pelvic anatomy, the pathophysiology of the vagina and posterior pelvis, and their role in clinical symptoms is crucial in the diagnosis and treatment of this disease. There are many approaches to surgical treatment of enterocoele, and the experience of the surgeon and his preferences determine the choice of treatment method.

*Keywords: enterocoele, rectocoele, pelvic organ prolapse, pelvic floor, hernia*

Novosti Khirurgii. 2020 Jul-Aug; Vol 28 (4): 439-448

Enterocoele

Y.V. Perov, I.S. Popova, A.V. Bykov

The articles published under CC BY NC-ND license



### Введение

В отечественной медицинской литературе термином «энтероцеле» обозначают одно из расстройств тазового дна – тазовую грыжу, или, как в иностранной литературе ее называют – “Cul-de-Sac”, т.е. «дно мешка» (фр.). Тазовая грыжа представляет собой протрузию брюшины между прямой кишкой и влагалищем [1]. Содержимым грыжевого мешка могут являться петли тонкой кишки, и в таком случае грыжу именуют как «энтероцеле», в случае нахождения в грыжевом мешке петли

сигмовидной кишки – «сигмоидоцеле», а в случае обнаружения сальника – «оментоцеле». Грыжа, которая не содержит органы брюшной полости, а является фактически только протрузией сухожильного центра промежности, называется «перитонеоцеле» [2]. Однако дифференцировать содержимое грыжи при физикальном дооперационном осмотре трудно, достоверно можно только выявить выпуклость прямой кишки в заднюю стенку влагалища. Именно в связи с этим все грыжи, кроме «ректоцеле», рассматриваются под единым названием «энтероцеле» [3, 4].

Практически все авторы отмечают, что изолированное энтероцеле не встречается. Так как пролапс тазового дна является сложным и многофакторным процессом, в котором основную роль играет образование дефектов во взаимосвязанной мышечной и фасциальной поддерживающей системе, энтероцеле всегда сопровождается пролапсом одного или более тазовых органов: выпадением или опущением матки, мочевого пузыря, кишечника, промежности, влагалища или свода влагалища после гистерэктомии [4, 5].

Распространенность энтероцеле в общей структуре тазового пролапса по различным данным колеблется в пределах от 17-37% [6]. Выявляют энтероцеле только в 49-53% случаев, если пролапс определяется и классифицируется по жалобам больной и после гинекологического осмотра [6,7]. Однако в ходе дополнительных обследований процент выявления энтероцеле резко повышается до 84% [8].

### Этиология

Общеизвестно, что важнейшим провоцирующим фактором, способствующим тазовому пролапсу, в том числе и энтероцеле, являются влагалищные роды, в результате которых возникают повреждения тазовой фасции, стенки влагалища, мышц и нервов таза. Женщины, рожавшие более четырех раз, подвержены риску развития пролапса (в том числе энтероцеле) в 12 раз чаще. Также причиной являются врожденная слабость соединительнотканых структур, старение, нервно-мышечные заболевания, поражающие приводящие пути спинного мозга и корешки тазовых нервов, что приводит к парезу мышц тазового дна. Нарушение функции мышц, в свою очередь, приводит к повышению напряжения поддерживающей системы тазовой фасции, что приводит к ее разрывам, отслойке и ослаблению. В итоге нарушается ее функция и происходит опущение тазовых органов и энтероцеле [9].

Многие авторы отмечают наличие у женщин с энтероцеле различных оперативных вмешательств на половых органах: вагинальной или абдоминальной гистерэктомии или цистуретропексии [6, 10].

При гистерэктомии маточно-крестцовый связочный комплекс или прилегающие фасции обычно повреждены. Именно это, по мнению авторов, приводит к образованию энтероцеле и выпадению свода влагалища. В свою очередь, уретропексия, выполняемая для ликвидации стрессового недержания мочи, сопровождается подъемом передней стенки влагалища вверх и

вперед, что также предрасполагает к формированию энтероцеле [3].

Анатомо-биомеханический анализ, предложенный R.C. Vump et al., помогает унифицировать анатомические принципы, относящиеся к пролапсу тазовых органов [11]. Он делит поддержку тазового дна на три уровня. Развитие дефектов на первом уровне, это крестцово-маточно-кардинально-связочный комплекс, может привести к энтероцеле. В свою очередь, в 1993 г. A.C. Richardson описал различные места в задней стенке влагалища, где обычно наблюдались разрывы. Энтероцеле может быть результатом отслоения влагалищного фибромышечного слоя от перичервикального кольца [12].

### Классификация

В современной литературе есть несколько классификаций энтероцеле. Одна из них построена по этиологическому принципу. Выделяют первичное и вторичное энтероцеле. Первичное энтероцеле возникает без предшествующих операционных и инструментальных травм. Здесь ведущими являются такие факторы как многоплодность, пожилой возраст, общее отсутствие эластичности влагалища, ожирение, запор и повышенное давление в брюшной полости. Вторичное энтероцеле образуется после гинекологических, хирургических процедур, гистерэктомии [13, 14]. Отдельно выделяют апикальный энтероцеле, который может происходить после гистерэктомии. Именно она чаще всего вызывает пролапс свода или культы влагалища, что ведет к протрузии брюшины и тонкой кишки [2].

Ряд авторов предлагают классификацию, основанную на происхождении энтероцеле [2, 9, 15, 16].

1. «Врожденное» энтероцеле, возникающее в результате наличия глубокого позади-маточного прямокишечного углубления брюшной полости (дугласов карман), которое, в свою очередь, возникает при врожденном недостаточном или неполном слиянии ректовагинальной перегородки.

2. «Тракционное» энтероцеле, образующееся в результате давления на прямокишечно-маточное углубление пролабирующей шейкой матки или культей матки, связанного с потерей поддержки тазового дна.

3. «Пульсионное» энтероцеле возникает при растяжении ректовагинальной перегородки, вызванном хроническим повышением внутрибрюшного давления (синдром обструктивной дефекации или хроническое обструктивное заболевание легких).



4. «Ятрогенное» энтероцеле возникает после хирургических вмешательств, в результате которых изменяется нормально-горизонтальная ось влагалища на вертикальную.

Энтероцеле можно классифицировать по размерам, вычисляемым при проктодефекографии, позволяющей увидеть тонкую кишку между прямой кишкой и влагалищем во время натуживания. Первая степень выставляется при наличии энтероцеле выше лонно-копчиковой линии. Вторая степень выставляется при наличии энтероцеле ниже лонно-копчиковой линии, но выше седалишно-копчиковой линии, а третья степень предполагает расположение энтероцеле ниже седалишно-копчиковой линии [1].

Альтернативно можно измерять наибольшее расстояние между лонно-копчиковой линией и самой нижней точкой мешка. Тогда перитонеоцеле, оментоцеле, сигмоидоцеле и энтероцеле могут быть классифицированы как небольшие (<3 см), умеренные (3-6 см) и большие (>6 см) [1, 6]. Эти измерения лучше выполнять при магнитно-резонансной дефекографии, которая позволяет точно оценить морфологию и функцию тазового дна, не подвергая пациента воздействию вредного ионизирующего излучения [17].

Некоторые авторы выделяют «простое» энтероцеле, когда культя влагалища находится в нормальном положении, без пролапса сводов влагалища, и «сложное» энтероцеле, когда происходит пролапс сводов влагалища в сочетании с другими формами пролапса передней или задней стенки влагалища [2].

Выделяют энтероцеле «внутреннее», которое видно только при проктодефекографии, и «внешнее», которое видно не только при дефекографии, но и при визуальном гинекологическом осмотре [1].

### Клиника

Симптомы энтероцеле различаются и в значительной степени зависят от размера и расположения энтероцеле. У пациенток с небольшим энтероцеле (<3 см), как правило, пролапс протекает бессимптомно. Пациентки могут жаловаться на ощущение давления, тяжести во влагалище или промежности, на боль в пояснице, которая прогрессирует в течение дня и уменьшается в положении лежа [16]. Могут беспокоить боли во влагалище, внизу живота вследствие натяжения брыжейки при натуживании, нарушение мочеиспускания, диспареуния [2, 3, 11, 18].

Аноректальные нарушения при энтероцеле могут включать в себя недостаточность анально-

го сфинктера и расстройства дефекации. В то же время анальная инконтиненция не типична для пролапса задней стенки влагалища. Чаще всего пациентки с энтероцеле страдают запорами, чувством неполного опорожнения. Считается, что большие энтероцеле (> 6 см) могут привести к сдавливанию прямой кишки, в результате чего возникает клиника обструкции дефекации [6]. Частота встречаемости симптоматической обструктивной дефекации у пациентов с энтероцеле составляет 4,9% [19]. Однако при динамической проктографии энтероцеле при синдроме обструктивной дефекации выявляется в 88% случаев [20]. В то же время С. Morandi et al. предложили классифицировать энтероцеле, как обструктивный и необструктивный в зависимости от наличия или отсутствия синдрома обструктивной дефекации [19].

### Диагностика

В диагностике энтероцеле решающее значение имеет физикальное обследование, которое рекомендуется выполнять в положении литотомии, в положении «на корточках» или стоя [16]. При осмотре выявляют смещение сводов влагалища вниз и выпячивание верхнезадней стенки влагалища. При этом иногда через стенку влагалища бывает видна перистальтика тонкой кишки. В то же время довольно часто клинически отличить энтероцеле от ректоцеле довольно сложно [2]. Энтероцеле может располагаться позади шейки матки, на вершине влагалища (после гистерэктомии) или высоко на задней стенке влагалища. Поэтому при осмотре влагалищным зеркалом необходимо обеспечить экспонирование задней стенки и заднего свода влагалища или, в случае ранее выполненной гистерэктомии, экспонирование вершины влагалища с одновременной пробой Вальсальвы, т.е. покашливанием пациентки. Для дифференциальной диагностики ректоцеле и энтероцеле необходимо одновременное бимануальное ректальное и вагинальное исследование ректовагинальной перегородки [16].

В то же время следует отметить, что клиническое обследование позволяет хорошо идентифицировать только ректоцеле и цистоцеле, энтероцеле верифицируется приблизительно в 50% наблюдений. Сигмоидоцеле обычно не обнаруживаются при медицинском осмотре [3, 21, 22]. Кроме того, при визуальном осмотре вовлеченные отделы таза (передний, средний и задний) и место выпадения энтероцеле часто неправильно идентифицируются. Такие ошибки способствуют большому количеству неудачных вмешательств. Магнитно-резонансная томогра-

фия (МРТ), которая позволяет визуализировать все три отдела таза, оказалась надежной техникой для точной диагностики, особенно при подозрении на дефекты в нескольких отделах. Кроме того, динамическая МРТ позволяет оценить функциональные нарушения тазового дна, позволяет точно оценить связки, мышцы и органы малого таза и предоставляет точную информацию для соответствующего хирургического лечения. Ряд авторов считает обязательным при подозрении на энтероцеле выполнение МР-дефекографии [9, 23, 24]. Именно МРТ позволяет дифференцировать перитонеоцеле, энтероцеле и сигмоидоцеле [6, 25].

Alfonso Reginelli в 2013 г. при МР-дефекографии выявил, что наиболее частой грыжей является энтероцеле (70%), за которым следуют сигмоидоцеле (21%) и оментоцеле (9%) [26]. И хотя, по мнению этого автора, при обнаружении грыж тазового дна МР-дефекография менее чувствительна, чем традиционная цистокколопроктография, именно менее инвазивная дефекография с помощью МРТ может сыграть роль в улучшении оценки всей анатомии таза, особенно у пациенток с многокомпонентными дефектами [26].

При наличии противопоказания к выполнению МРТ или присутствии сложной формы пролапса тазовых органов, при которой не получилось выполнить МР-дефекографию, должна выполняться динамическая контрастная цистокольпопроктография. Для этого исследования контрастируют мочевой пузырь, влагалище и прямую кишку. Динамическая цистокольпопроктография может быть однофазной, когда контрастируются все органы одновременно, и многофазной, когда органы контрастируют по отдельности. Выявляемое при этом исследовании переднее смещение влагалища свидетельствует о недостаточности задней стенки влагалища, что традиционно считается причиной ректоцеле. Именно динамическая цистокольпопроктография, показала, что примерно у трети пациенток с передним смещением влагалища есть энтероцеле или сигмоидоцеле [27]. В то же время даже МРТ не позволяет выявить энтероцеле у 20% пациенток [9].

Динамическая цистокольпопроктография энтероцеле выявляет только в 30% наблюдений, а сигмоидоцеле — в 4%-5% изображений. Выявляемое при цистокольпопроктографии в 9% случаев необъяснимое расширение ректовагинального пространства авторы рекомендуют интерпретировать как перитонеоцеле. Распознавание перитонеоцеле важно, потому что именно оно в последующем может привести к образованию энтероцеле [3].

Весьма информативным в диагностике энтероцеле является промежуточное динамическое ультразвуковое исследование, при котором наблюдают за движением тазового дна при натуживании пациентки и при сжатии промежности. Метод имеет значительные перспективы, прост и неинвазивен [9]. Также для оценки дисфункции тазового дна выполняется динамическая 3D эходефекография с совместным использованием трансректального и трансвагинального датчиков [28].

## Лечение

Общеизвестно, что методом терапии первой линии лечения пролапса тазовых органов, в том числе и энтероцеле, является применение пессариев, которые, согласно анонимному опросу членов Американского общества урогинекологов, использует 77% гинекологов [29]. Пессарии могут быть успешно установлены у большинства женщин, исследования показывают успех в применении примерно в 50-100% случаев; тем не менее, со временем количество довольных больных снижается до 14-67% [30]. Важными элементами консервативного лечения пролапса тазовых органов являются упражнения для мышц тазового дна, похудение, лечение хронических заболеваний, прекращение курения, терапия эстрогенами [4, 16].

Пациентки с выраженными симптомами энтероцеле имеют показания к операции. Опытный хирург должен признавать, что до операции может быть некоторая клиническая неопределенность, и должен быть готов исправить любые анатомические дефекты, подтверждаемые во время операции [16]. При этом выбор рационального способа оперативного пособия должен определяться рядом факторов: степенью опущения внутренних половых органов, наличием и характером сопутствующей патологии, возможностью и необходимостью сохранения менструальной, детородной функций, возрастом больной, степенью риска оперативного вмешательства и анестезиологического пособия [31].

Существует четыре правила хирургического лечения энтероцеле:

- 1) выявить энтероцеле и его вероятную этиологию;
- 2) мобилизовать и иссечь грыжевой мешок;
- 3) выполнить высокое перевязывание шейки мешка, обеспечив окклюзию;
- 4) закрыть дефект грыжи и восстановить нормальную ось влагалища [32].

Операции при энтероцеле выполняются влагалищным, абдоминальным или лапароскопическим доступом.

Влагалищный доступ является предпочтительным, так как пациентки редко имеют изолированный энтероцеле, а вагинальный доступ позволяет исправить выпадение свода влагалища, цистоцеле, ректоцеле и недержание мочи с помощью одной операции на влагалище [16]. Целью операций влагалищным доступом является фиксация стенок влагалища к стабильным анатомическим структурам, таким как крестцово-остистая связка, подвздошно-копчиковая мышца и тазовая фасция [9]. Классической операцией при энтероцеле является операция Варда, которая заключается в нахождении дефекта в области верхней или поперечной частей прямокишечно-влагалищной фасции, через который органы брюшной полости пролабировали во влагалище, с последующим иссечением грыжевого мешка, наложением швов на грыжевые ворота и устранением фасциального дефекта [14, 33, 34]. В современной литературе нет единого мнения о применении синтетического материала при влагалищном доступе. Авторы указывают на безопасную и эффективную технику восстановления энтероцеле без использования протезов, путем подшивания к крестцово-маточным или крестцово-остистым связкам с восстановлением пубоцервикальных и ректовагинальных фасций и закрытием грыжевых ворот [35, 36, 37]. Также существуют исследования с хорошими послеоперационными результатами при односторонней или двухсторонней крестцово-остистой фиксации сетчатым эндопротезом [38, 39]. Согласно исследованию, проведенному под руководством Международной ассоциации урогинекологов, большинство хирургов предпочитают трансвагинальную реконструкцию апикального пролапса, а крестцово-остистая фиксация является наиболее популярной операцией [40, 41].

Коррекция энтероцеле абдоминальным доступом предусматривает облитерацию прямокишечно-маточного углубления [14] и включает в себя три операции. Первая — операция Мошковича, заключающаяся в ушивании брюшины, образующей грыжевой мешок, несколькими кисетными швами, возможно с захватом задней стенки влагалища [42]; вторая — операция Гальбана, которая заключается в наложении швов в сагиттальной плоскости между передней стенкой прямой кишки и задней стенкой влагалища, при этом уменьшается риск захвата в шов мочеточника [43]. Третья операция — это сшивание крестцово-маточных связок. В 1957 году Милтон Л. Макколл из Луизианы разработал методику кульдопластики, выполняемой во время гистерэктомии. Автор предполагал, что эта операция предотвратит энтероцеле и

постгистерэктомический пролапс. При этом ряд постоянных швов накладывают на крестцово-маточные связки и серозную оболочку сигмовидной кишки, перемещаясь каудально до тех пор, пока не будет достигнута культя влагалища. Затем верхушку влагалища связывают в комплексе с крестцово-маточными связками [44]. Еще одна операция, применяемая при энтероцеле, — это кольпоклеизис, т.е. сшивание передней и задней стенки влагалища. Эта операция считается безопасным методом оперативного лечения выпадения тазовых органов (в том числе и энтероцеле) у пожилых женщин, которые не являются сексуально активными [16].

Современные абдоминальные операции также направлены на фиксацию к стабильным анатомическим структурам. Иногда фиксацию дополняют имплантацией синтетической сетки [9, 45]. Лапароскопические операции при энтероцеле выполняются с теми же целями, что и абдоминальные, облитерация прямокишечно-маточного углубления [16, 46]. Кроме того, целью операции является восстановление нормальной поддерживающей системы влагалища с уменьшением вместимости и сохранением половой функции [3]. Одной из таких операций является сакрокольпопексия, при которой происходит фиксация дистальных 2/3 задней стенки влагалища и тела матки (при наличии) к передней продольной связке крестца при помощи сетчатого протеза. Возможна дополнительная фиксация сетки к передней стенке влагалища и пликация крестцово-маточных связок. Эффективность применения сакрокольпопексии, по данным современной литературы превосходит различные методики [47, 48]. При апикальном пролапсе и энтероцеле с хорошими результатами выполняется пектопексия. В этом методе пролапс устраняется с помощью фиксации опущенных структур сеткой к куперовской связке с обеих сторон. Сетка повторяет круглые и широкие связки матки, восстанавливая утраченный подвешивающий связочный аппарат, и не вступает в конфликт с мочеточниками и толстой кишкой [49]. Новый метод лапароскопической пектопексии имеет сопоставимые положительные результаты наблюдения с обычной процедурой крестцово-остистой фиксации [50].

При сигмоидоцеле иногда резецируют сигмовидную кишку или выполняют сигмоидопексию, чтобы избежать синдрома обструктивной дефекации [3, 51].

P.E. Zimmern et al. отмечают, что эффективность операций составляет в раннем послеоперационном периоде около 90%. Интраоперационные осложнения включают повреждение

мочевого пузыря и мочеоточника, повреждение кишечника и прямой кишки, а также значительное кровотечение. Отсроченные осложнения включают рецидив пролапса, недержание или задержку мочи, вагинальное укорочение, кишечно-влагалищный свищ [16].

В доступной нам зарубежной и отечественной литературе мы не нашли частоту рецидивов при оперативных вмешательствах при изолированном энтероцеле, однако известно, что в целом частота рецидивов пролапса остается высокой, достигая 40% [52].

### Заключение

Анализ литературы показал, что не существует однозначных ответов на многие вопросы касающиеся энтероцеле. Понимание тазовой анатомии, патофизиологии влагалища и заднего отдела таза, а также их роли в клинических симптомах имеет решающее значение в диагностике и лечении этого заболевания. Существует множество подходов к хирургическому лечению энтероцеле, при этом опыт хирурга и его предпочтения определяют выбор метода лечения.

### Финансирование

Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований Волгоградского государственного медицинского университета. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и изделий медицинского назначения авторы не получили.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

### ЛИТЕРАТУРА

- Bordeianou LG, Carmichael JC, Paquette IM, Wexner S, Hull TL, Bernstein M, Keller DS, Zutshi M, Varma MG, Gurland BH, Steele SR. Consensus statement of definitions for anorectal physiology testing and pelvic floor terminology (Revised). *Dis Colon Rectum*. 2018 Apr;61(4):421-27. doi:10.1097/DCR.0000000000001070
- Farouk El Sayed R. The urogynecological side of pelvic floor MRI: the clinician's needs and the radiologist's role. *Abdom Imaging*. 2013 Oct;38(5):912-29. doi: 10.1007/s00261-012-9905-3
- Maglinte DD, Bartram CI, Hale DA, Park J, Kohli MD, Robb BW, Romano S, Lappas JC. Functional imaging of the pelvic floor. *Radiology*. 2011 Jan;258(1):23-39. doi: 10.1148/radiol.10092367
- Harmanli O, Jones K. Posterior Compartment Defects. In: Rock JA, Jones HW, Te Linde RW, eds. *Te Linde's Operative Gynecology*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2015. p. 862-85. <https://obgyn.lwwhealthlibrary.com/book.aspx?bookid=2242>
- Çalikan E, Özdamar Ö. Should uterus be removed at pelvic organ prolapse surgery: A reappraisal of the current propensity. *Pelvi-perineology*. 2017 Mar;36(1):24-32. [https://www.researchgate.net/publication/316796781\\_Should\\_uterus\\_be\\_removed\\_at\\_pelvic\\_organ\\_prolapse\\_surgery\\_A\\_reappraisal\\_of\\_the\\_current\\_propensity](https://www.researchgate.net/publication/316796781_Should_uterus_be_removed_at_pelvic_organ_prolapse_surgery_A_reappraisal_of_the_current_propensity)
- Weishaupt D, Reiner CS. Magnetic Resonance Imaging. In: Santoro GA, Wiczorek AP, Bartram CI (eds). *Disorders: imaging and multidisciplinary approach to management*. Springer, Heidelberg; 2010 p. 435-439. doi: 10.1007/978-88-470-1542-57.
- Kelvin FM, Maglinte DD, Hornback JA, Benson JT. Pelvic prolapse: assessment with evacuation proctography (defecography). *Radiology*. 1992 Aug;184(2):547-51. doi: 10.1148/radiology.184.2.1620863
- Hock D, Lombard R, Jehaes C, Markiewicz S, Penders L, Fontaine F, Cusumano G, Nelissen G. Colpocystodefecography. *Dis Colon Rectum*. 1993 Nov;36(11):1015-21. doi: 10.1007/bf02047292
- Эль-Сайед РФ. Средний отдел таза: общие сведения. В кн: Шаабан АМ, Мениас КО, Рецвани М, Табэй МС, эль-Сайед РФ, Вудворд ПДж. *Диагностическая визуализация в гинекологии: рук в 3 т: пер с англ.* Москва, РФ: МЕДпресс-информ; 2018. с. 291-93 <https://www.mmbook.ru/catalog/akusherstwo-i-ginekologija/109111-detail>
- Karasick S, Karasick D, Karasick SR. Functional disorders of the anus and rectum: findings on defecography. *AJR Am J Roentgenol*. 1993 Apr;160(4):777-82. doi: 10.2214/ajr.160.4.8456664
- Bump RC, Mattiasson A, Bø K, Brubaker LP, DeLancey JO, Klarskov P, Shull BL, Smith AR. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Jul;175(1):10-17. doi: 10.1016/s0002-9378(96)70243-0
- Richardson AC. The rectovaginal septum revisited: its relationship to rectocele and its importance in rectocele repair. *Clin Obstet Gynecol*. 1993 Dec;36(4):976-83. doi: 10.1097/00003081-199312000-00022
- Jorge JM, Habr-Gama A, Wexner SD. Clinical applications and techniques of cindefecography. *Am J Surg*. 2001 Jul;182(1):93-101. doi: 10.1016/s0002-9610(01)00660-2
- Куликовский ВФ, Олейник НВ. *Тазовый пролапс у женщин*. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 255 с. <http://www.geotar.ru/lots/Q0007095.html>
- Nichols DH, Randalls CL. Enterocoele. In: Nichols DH, Randall CL, eds. *Vaginal Surgery*. 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1989. p. 313-27.
- Zimmern PE, Norton PA, Haab F, Chapple CCR, eds. *Vaginal surgery for incontinence and prolapse*. Springer-Verlag London; 2006. 303 p. doi: 10.1007/978-1-84628-346-8
- Roos JE, Weishaupt D, Wildermuth S, Willmann JK, Marincek B, Hilfiker PR. Experience of 4 years with open MR defecography: pictorial review of anorectal anatomy and disease. *Radiographics*. 2002 Jul-Aug;22(4):817-32. doi: 10.1148/radiographics.22.4.g02jl02817
- Pannu HK, Kaufman HS, Cundiff GW, Genadry R, Bluemke DA, Fishman EK. Dynamic MR imaging of pelvic organ prolapse: spectrum of abnormalities. *Radiographics*. 2000 Nov-Dec;20(6):1567-82. doi:

- 10.1148/radiographics.20.6.g00nv311567
19. Morandi C, Breveglieri B, Moratti C, Verganti L, Torricelli P. Role of enterocele in obstructed defecation syndrome: proposal of a new radiological and surgical classification. *Pelvip erineology*. 2007;26:161-66. [http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article\\_37187/Pelvip erineology-26-161-En.pdf](http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_37187/Pelvip erineology-26-161-En.pdf)
20. Beer-Gabel M, Assoulin Y, Amitai M, Bardan E. A comparison of dynamic transperineal ultrasound (DTP-US) with dynamic evacuation proctography (DEP) in the diagnosis of cul de sac hernia (enterocele) in patients with evacuatory dysfunction. *Int J Colorectal Dis*. 2008 May;23(5):513-19. doi: 10.1007/s00384-008-0440-1
21. Fenner DE. Diagnosis and assessment of sigmoidoceles. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Dec;175(6):1438-41; discussion 1441-2. doi: 10.1016/s0002-9378(96)70087-x
22. Kelvin FM, Maglinte DD, Hale DS, Benson JT. Female pelvic organ prolapse: a comparison of triphasic dynamic MR imaging and triphasic fluoroscopic cystocolpoproctography. *AJR Am J Roentgenol*. 2000 Jan;174(1):81-88. doi: 10.2214/ajr.174.1.1740081
23. Lienemann A, Anthuber C, Baron A, Reiser M. Diagnosing enteroceles using dynamic magnetic resonance imaging. *Dis Colon Rectum*. 2000 Feb;43(2):205-12; discussion 212-3. doi: 10.1007/bf02236984
24. García del Salto L, de Miguel Criado J, Aguilera del Hoyo LF, Gutiérrez Velasco L, Fraga Rivas P, Manzano Paradela M, Díez Pérez de las Vacas MI, Marco Sanz AG, Fraile Moreno E. MR imaging-based assessment of the female pelvic floor. *Radiographics*. 2014 Sep-Oct;34(5):1417-39. doi: 10.1148/rg.345140137
25. Fielding JR. Practical MR imaging of female pelvic floor weakness. *Radiographics*. 2002 Mar-Apr;22(2):295-304. doi: 10.1148/radiographics.22.2.g02mr25295
26. Reginelli A, Di Grezia G, Gatta G, Iacobellis F, Rossi C, Giganti M, Coppolino F, Brunese L. Role of conventional radiology and MRI defecography of pelvic floor hernias. *BMC Surg*. 2013;13 Suppl 2:S53. doi: 10.1186/1471-2482-13-S2-S53
27. Kelvin FM, Hale DS, Maglinte DD, Patten BJ, Benson JT. Female pelvic organ prolapse: diagnostic contribution of dynamic cystoproctography and comparison with physical examination. *AJR Am J Roentgenol*. 1999 Jul;173(1):31-37. doi: 10.2214/ajr.173.1.10397095
28. Murad-Regadas SM, Regadas FS, Rodrigues LV, Fernandes GO, Buchen G, Kenmoti VT. Management of patients with rectocele, multiple pelvic floor dysfunctions and obstructed defecation syndrome. *Arq Gastroenterol*. 2012 Apr-Jun;49(2):135-42. doi: 10.1590/s0004-28032012000200008
29. Cundiff GW, Weidner AC, Visco AG, Bump RC, Addison WA. A survey of pessary use by members of the American urogynecologic society. *Obstet Gynecol*. 2000 Jun;95(6 Pt 1):931-35. doi: 10.1016/s0029-7844(00)00788-2
30. Baeßler K, Aigmüller T, Albrich S, Anthuber C, Finas D, Fink T, Fünfgeld C, Gabriel B, Henschler U, Hetzer FH, Hübner M, Junginger B, Jundt K, Kropshofer S, Kuhn A, Logé L, Nauman G, Peschers U, Pfiffer T, Schwandner O, Strauss A, Tunn R, Viereck V. Diagnosis and Therapy of Female Pelvic Organ Prolapse. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG (S2e-Level, AWMF Registry Number 015/006, April 2016). *Geburthilfe Frauenheilkd*. 2016 Dec;76(12):1287-301. doi: 10.1055/s-0042-119648
31. Радзинский ВЕ, ред. Перинеология. Москва, РФ: МИА; 2006. 336 с.
32. Nichols DH, Randall CL. Enterocele. In: Nichols DH, Randal CL, eds. *Vaginal Surgery*. 4th ed. Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1996. p. 344.
33. Miklos JR, Kohli N, Lucente V, Saye WB. Site-specific fascial defects in the diagnosis and surgical management of enterocele. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Dec;179(6 Pt 1):1418-22; discussion 1822-23. doi: 10.1016/s0002-9378(98)70004-3
34. Хирш Х, Кезер О, Икле Ф. Оперативная гинекология: атлас. Москва, РФ: Гэотармед; 2004. 656 с. <https://www.labirint.ru/books/399098/>
35. Milani R, Manodoro S, Cola A, Palmieri S, Reato C, Frigerio M. Transvaginal native-tissue repair of enterocele. *Int Urogynecol J*. 2018 Nov;29(11):1705-7. doi: 10.1007/s00192-018-3686-3
36. Kapoor S, Sivanesan K, Robertson JA, Veerasingham M, Kapoor V. Sacrospinous hysteropexy: review and meta-analysis of outcomes. *Int Urogynecol J*. 2017 Sep;28(9):1285-94. doi: 10.1007/s00192-017-3291-x
37. Meriwether KV, Antosh DD, Olivera CK, Kim-Fine S, Balk EM, Murphy M, Grimes CL, Sleemi A, Singh R, Dieter AA, Crisp CC, Rahn DD. Uterine preservation vs hysterectomy in pelvic organ prolapse surgery: a systematic review with meta-analysis and clinical practice guidelines. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Aug;219(2):129-46.e2. doi: 10.1016/j.ajog.2018.01.018
38. Shkarupa D, Kubin N, Shapovalova E, Zaytseva A. The resurrection of sacrospinous fixation: unilateral apical sling hysteropexy. *Int Urogynecol J*. 2020 Feb;31(2):351-57. doi: 10.1007/s00192-019-03964-3
39. Zhu Q, Shu H, Du G, Dai Z. Impact of transvaginal modified sacrospinous ligament fixation with mesh for the treatment of pelvic organ prolapse-before and after studies. *Int J Surg*. 2018 Apr;52:40-43. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.02.021
40. Ghoniem G, Hammett J. Female pelvic medicine and reconstructive surgery practice patterns: IUGA member survey. *Int Urogynecol J*. 2015 Oct;26(10):1489-94. doi: 10.1007/s00192-015-2734-5
41. Slopnick EA, Petrikovets A, Sheyn D, Kim SP, Nguyen CT, Hijaz AK. Surgical trends and patient factors associated with the treatment of apical pelvic organ prolapse from a national sample. *Int Urogynecol J*. 2019 Apr;30(4):603-609. doi: 10.1007/s00192-018-3769-1
42. Moschowitz AV. The pathogenesis, anatomy, and cure of the prolapse of the rectum. *Surg Gynecol Obstet*. 1912;15:7-21. <https://academyofpelvicsurgery.com/wp-content/uploads/2017/10/moschowitz-1912.pdf>
43. Paraiso MF, Falcone T, Walters MD. Laparoscopic surgery for enterocele, vaginal apex prolapse and rectocele. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 1999;10(4):223-29. doi: 10.1007/s001920050050
44. McCall ML. Posterior culdeplasty; surgical correction of enterocele during vaginal hysterectomy; a preliminary report. *Obstet Gynecol*. 1957 Dec;10(6):595-602. [https://journals.lww.com/greenjournal/Citation/1957/12000/Posterior\\_Culdeplasty\\_Surgical\\_correction\\_of.1.aspx](https://journals.lww.com/greenjournal/Citation/1957/12000/Posterior_Culdeplasty_Surgical_correction_of.1.aspx)
45. Kong W, Cheng X, Xiong G. A Posterior Approach to Laparoscopic Sacrospinous Ligament Suspension. *JSL.S*. 2018 Apr-Jun;22(2):e2017.00105. doi: 10.4293/JSL.S.2017.00105
46. Spelzini F, Frigerio M, Manodoro S, Interdonato ML, Cesana MC, Verri D, Fumagalli C, Sicuri M, Nicoli E, Polizzi S, Milani R. Modified McCall

- culdoplasty versus Shull suspension in pelvic prolapse primary repair: a retrospective study. *Int Urogynecol J*. 2017 Jan;28(1):65-71. doi: 10.1007/s00192-016-3016-6
47. Maher C, Feiner B, Baessler K, Schmid C. Surgical management of pelvic organ prolapse in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Apr 30;(4):CD004014. doi: 10.1002/14651858.CD004014.pub5
48. Biler A, Ertas IE, Tosun G, Hortu I, Turkyay U, Gultekin OE, Igci G. Perioperative complications and short-term outcomes of abdominal sacrocolpopexy, laparoscopic sacrocolpopexy, and laparoscopic rectopexy for apical prolapse. *Int Braz J Urol*. 2018 Sep-Oct;44(5):996-4. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.0692
49. Филимонов ВБ, Васин РВ, Васина ИВ. Пектопексия как способ коррекции апикального пролапса гениталий. *Эксперим и Клини Урология*. 2019;(4):130-33. doi: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-130-133
50. Astepe BS, Karsli A, Koleli I, Aksakal OS, Terzi H, Kale A. Intermediate-term outcomes of laparoscopic rectopexy and vaginal sacrospinous fixation: a comparative study. *Int Braz J Urol*. 2019 Sep-Oct;45(5):999-7. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0103
51. Zbar AP, Wexner SD. *Coloproctology*. Springer-Verlag Specialist Surgery Series. London, UK: Springer-Verlag London Limited; 2010. 221 p.
52. Стрижаков АН, Косаченко АГ, Давыдов АИ. Генитальные грыжи. Современное состояние проблемы. *Вопр Гинекологии, Акушерства и Перинатологии*. 2016;15(1):58-64. doi: 10.20953/1726-1678-2016-1-58-64
1. Bordeianou LG, Carmichael JC, Paquette IM, Wexner S, Hull TL, Bernstein M, Keller DS, Zutshi M, Varma MG, Gurland BH, Steele SR. Consensus statement of definitions for anorectal physiology testing and pelvic floor terminology (Revised). *Dis Colon Rectum*. 2018 Apr;61(4):421-27. doi:10.1097/DCR.0000000000001070
2. Farouk El Sayed R. The urogynecological side of pelvic floor MRI: the clinician's needs and the radiologist's role. *Abdom Imaging*. 2013 Oct;38(5):912-29. doi: 10.1007/s00261-012-9905-3
3. Maglinte DD, Bartram CI, Hale DA, Park J, Kohli MD, Robb BW, Romano S, Lappas JC. Functional imaging of the pelvic floor. *Radiology*. 2011 Jan;258(1):23-39. doi: 10.1148/radiol.10092367
4. Harmanli O, Jones K. Posterior Compartment Defects. In: Rock JA, Jones HW, Te Linde RW, eds. *Te Linde's Operative Gynecology*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2015. p. 862-85. <https://obgyn.lwwhealthlibrary.com/book.aspx?bookid=2242>
5. Çaliskan E, Özdamar Ö. Should uterus be removed at pelvic organ prolapse surgery: A reappraisal of the current propensity. *Pelvi perineology*. 2017 Mar;36(1):24-32. [https://www.researchgate.net/publication/316796781\\_Should\\_uterus\\_be\\_removed\\_at\\_pelvic\\_organ\\_prolapse\\_surgery\\_A\\_reappraisal\\_of\\_the\\_current\\_propensity](https://www.researchgate.net/publication/316796781_Should_uterus_be_removed_at_pelvic_organ_prolapse_surgery_A_reappraisal_of_the_current_propensity)
6. Wiczorek P. Magnetic Resonance Imaging. In : Santoro GA, Wiczorek P, Bartram CI (eds). *Disorders: imaging and multidisciplinary approach to management*. Springer, Heidelberg, 2010 435-439
7. Kelvin FM, Maglinte DD, Hornback JA, Benson JT. Pelvic prolapse: assessment with evacuation proctography (defecography). *Radiology*. 1992 Aug;184(2):547-51. doi: 10.1148/radiology.184.2.1620863
8. Hock D, Lombard R, Jehaes C, Markiewicz S, Penders L, Fontaine F, Cusumano G, Nelissen G. Colpocystodefecography. *Dis Colon Rectum*. 1993 Nov;36(11):1015-21. doi: 10.1007/bf02047292
9. El Sayed RF. Srednii otdel taza: obshchie svedeniia. V kn: Shaaban AM, Menias KO, Retsvani M, Tabei MS, Faruk el'-Saied R, Vudvord PDzh. *Diagnosticheskaia vizualizatsiia v ginekologii*. Ruk v 3-kh tomakh. T. 3. Per s ange. Moscow, RF: MEDpress-inform; 2018. P. 291-293. <https://www.mmbok.ru/catalog/akusherstwo-i-ginekologija/109111-detail> (In Russ.)
10. Karasick S, Karasick D, Karasick SR. Functional disorders of the anus and rectum: findings on defecography. *AJR Am J Roentgenol*. 1993 Apr;160(4):777-82. doi: 10.2214/ajr.160.4.8456664
11. Bump RC, Mattiasson A, Bø K, Brubaker LP, DeLancey JO, Klarskov P, Shull BL, Smith AR. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Jul;175(1):10-17. doi: 10.1016/s0002-9378(96)70243-0
12. Richardson AC. The rectovaginal septum revisited: its relationship to rectocele and its importance in rectocele repair. *Clin Obstet Gynecol*. 1993 Dec;36(4):976-83. doi: 10.1097/00003081-199312000-00022
13. Jorge JM, Habr-Gama A, Wexner SD. Clinical applications and techniques of cindefecography. *Am J Surg*. 2001 Jul;182(1):93-101. doi: 10.1016/s0002-9610(01)00660-2
14. Kulikovskii VF, Oleinik NV. Tazovyi prolaps u zhenshchin. Moscow, RF: GEOTAR-Media;2008. 255 p. <http://www.geotar.ru/lots/Q0007095.html> (In Russ.)
15. Nichols DH, Randalls CL. Enterocoele. In: Nichols DH, Randall CL, eds. *Vaginal Surgery*. 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1989. p. 313-27.
16. Zimmern PE, Norton PA, Haab F, Chapple CCR, eds. *Vaginal surgery for incontinence and prolapse*. Springer-Verlag London; 2006. 303 p. doi: 10.1007/978-1-84628-346-8
17. Roos JE, Weishaupt D, Wildermuth S, Willmann JK, Marincek B, Hilfiker PR. Experience of 4 years with open MR defecography: pictorial review of anorectal anatomy and disease. *Radiographics*. 2002 Jul-Aug;22(4):817-32. doi: 10.1148/radiographics.22.4.g02jl02817
18. Pannu HK, Kaufman HS, Cundiff GW, Genadry R, Bluemke DA, Fishman EK. Dynamic MR imaging of pelvic organ prolapse: spectrum of abnormalities. *Radiographics*. 2000 Nov-Dec;20(6):1567-82. doi: 10.1148/radiographics.20.6.g00nv311567
19. Morandi C, Breveglieri B, Moratti C, Verganti L, Torricelli P. Role of enterocoele in obstructed defecation syndrome: proposal of a new radiological and surgical classification. *Pelvi perineology*. 2007;26:161-66. [http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article\\_37187/Pelvi\\_perineology-26-161-En.pdf](http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_37187/Pelvi_perineology-26-161-En.pdf)
20. Beer-Gabel M, Assoulin Y, Amitai M, Bardan E. A comparison of dynamic transperineal ultrasound (DTP-US) with dynamic evacuation proctography (DEP) in the diagnosis of cul de sac hernia (enterocoele) in patients with evacuatory dysfunction. *Int J Colorectal Dis*. 2008 May;23(5):513-19. doi: 10.1007/s00384-008-0440-1
21. Fenner DE. Diagnosis and assessment of sigmoidoceles. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Dec;175(6):1438-41; discussion 1441-2. doi: 10.1016/s0002-9378(96)70087-x
22. Kelvin FM, Maglinte DD, Hale DS, Benson JT.

- Female pelvic organ prolapse: a comparison of triphasic dynamic MR imaging and triphasic fluoroscopic cystocolpoproctography. *AJR Am J Roentgenol.* 2000 Jan;174(1):81-88. doi: 10.2214/ajr.174.1.1740081
23. Lienemann A, Anthuber C, Baron A, Reiser M. Diagnosing enteroceles using dynamic magnetic resonance imaging. *Dis Colon Rectum.* 2000 Feb;43(2):205-12; discussion 212-3. doi: 10.1007/bf02236984
24. García del Salto L, de Miguel Criado J, Aguilera del Hoyo LF, Gutiérrez Velasco L, Fraga Rivas P, Manzano Paradela M, Díez Pérez de las Vacas MI, Marco Sanz AG, Fraile Moreno E. MR imaging-based assessment of the female pelvic floor. *Radiographics.* 2014 Sep-Oct;34(5):1417-39. doi: 10.1148/rg.345140137
25. Fielding JR. Practical MR imaging of female pelvic floor weakness. *Radiographics.* 2002 Mar-Apr;22(2):295-304. doi: 10.1148/radiographics.22.2.g02mr25295
26. Reginelli A, Di Grezia G, Gatta G, Iacobellis F, Rossi C, Giganti M, Coppolino F, Brunese L. Role of conventional radiology and MRI defecography of pelvic floor hernias. *BMC Surg.* 2013;13 Suppl 2:S53. doi: 10.1186/1471-2482-13-S2-S53
27. Kelvin FM, Hale DS, Maglinte DD, Patten BJ, Benson JT. Female pelvic organ prolapse: diagnostic contribution of dynamic cystoproctography and comparison with physical examination. *AJR Am J Roentgenol.* 1999 Jul;173(1):31-37. doi: 10.2214/ajr.173.1.10397095
28. Murad-Regadas SM, Regadas FS, Rodrigues LV, Fernandes GO, Buchen G, Kenmotti VT. Management of patients with rectocele, multiple pelvic floor dysfunctions and obstructed defecation syndrome. *Arg Gastroenterol.* 2012 Apr-Jun;49(2):135-42. doi: 10.1590/s0004-28032012000200008
29. Cundiff GW, Weidner AC, Visco AG, Bump RC, Addison WA. A survey of pessary use by members of the American urogynecologic society. *Obstet Gynecol.* 2000 Jun;95(6 Pt 1):931-35. doi: 10.1016/s0029-7844(00)00788-2
30. Baeßler K, Aigmüller T, Albrich S, Anthuber C, Finas D, Fink T, Fünfgeld C, Gabriel B, Henscher U, Hetzer FH, Hübner M, Junginger B, Jundt K, Kropshofer S, Kuhn A, Logé L, Nauman G, Peschers U, Pfiffer T, Schwandner O, Strauss A, Tunn R, Viereck V. Diagnosis and Therapy of Female Pelvic Organ Prolapse. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG (S2e-Level, AWMF Registry Number 015/006, April 2016). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2016 Dec;76(12):1287-301. doi: 10.1055/s-0042-119648
31. Radzinskii VE, red. Perineologiya. Moscow, RF: MIA; 2006. 336 p. (In Russ.)
32. Nichols DH, Randall CL. Enterocele. In: Nichols DH, Randal CL, eds. *Vaginal Surgery.* 4th ed. Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1996. p. 344.
33. Miklos JR, Kohli N, Lucente V, Saye WB. Site-specific fascial defects in the diagnosis and surgical management of enterocele. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Dec;179(6 Pt 1):1418-22; discussion 1822-23. doi: 10.1016/s0002-9378(98)70004-3
34. Khirsh Kh, Kezer O, Ikle F. Operativnaia ginekologiya: atlas. Moscow, RF: Geotarmed; 2004. 656 p. <https://www.labirint.ru/books/399098/> (In Russ.)
35. Milani R, Manodoro S, Cola A, Palmieri S, Reato C, Frigerio M. Transvaginal native-tissue repair of enterocele. *Int Urogynecol J.* 2018 Nov;29(11):1705-7. doi: 10.1007/s00192-018-3686-3
36. Kapoor S, Sivanesan K, Robertson JA, Veerasingham M, Kapoor V. Sacrospinous hysteropexy: review and meta-analysis of outcomes. *Int Urogynecol J.* 2017 Sep;28(9):1285-94. doi: 10.1007/s00192-017-3291-x
37. Meriwether KV, Antosh DD, Olivera CK, Kim-Fine S, Balk EM, Murphy M, Grimes CL, Sleemi A, Singh R, Dieter AA, Crisp CC, Rahn DD. Uterine preservation vs hysterectomy in pelvic organ prolapse surgery: a systematic review with meta-analysis and clinical practice guidelines. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Aug;219(2):129-46.e2. doi: 10.1016/j.ajog.2018.01.018
38. Shkarupa D, Kubin N, Shapovalova E, Zaytseva A. The resurrection of sacrospinous fixation: unilateral apical sling hysteropexy. *Int Urogynecol J.* 2020 Feb;31(2):351-57. doi: 10.1007/s00192-019-03964-3
39. Zhu Q, Shu H, Du G, Dai Z. Impact of transvaginal modified sacrospinous ligament fixation with mesh for the treatment of pelvic organ prolapse-before and after studies. *Int J Surg.* 2018 Apr;52:40-43. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.02.021
40. Ghoniem G, Hammett J. Female pelvic medicine and reconstructive surgery practice patterns: IUGA member survey. *Int Urogynecol J.* 2015 Oct;26(10):1489-94. doi: 10.1007/s00192-015-2734-5
41. Slopnick EA, Petrikovets A, Sheyn D, Kim SP, Nguyen CT, Hijaz AK. Surgical trends and patient factors associated with the treatment of apical pelvic organ prolapse from a national sample. *Int Urogynecol J.* 2019 Apr;30(4):603-609. doi: 10.1007/s00192-018-3769-1
42. Moschowicz AV. The pathogenesis, anatomy, and cure of the prolapse of the rectum. *Surg Gynecol Obstet.* 1912;15:7-21. <https://academyofpelvicsurgery.com/wp-content/uploads/2017/10/moschowicz-1912.pdf>
43. Paraiso MF, Falcone T, Walters MD. Laparoscopic surgery for enterocele, vaginal apex prolapse and rectocele. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 1999;10(4):223-29. doi: 10.1007/s001920050050
44. McCall ML. Posterior culdeplasty; surgical correction of enterocele during vaginal hysterectomy; a preliminary report. *Obstet Gynecol.* 1957 Dec;10(6):595-602. [https://journals.lww.com/greenjournal/Citation/1957/12000/Posterior\\_Culdeplasty\\_Surgical\\_correction\\_of.1.aspx](https://journals.lww.com/greenjournal/Citation/1957/12000/Posterior_Culdeplasty_Surgical_correction_of.1.aspx)
45. Kong W, Cheng X, Xiong G. A Posterior approach to laparoscopic sacrospinous ligament suspension. *JSLs.* 2018 Apr-Jun;22(2):e2017.00105. doi: 10.4293/JSLs.2017.00105
46. Spelzini F, Frigerio M, Manodoro S, Interdonato ML, Cesana MC, Verri D, Fumagalli C, Sicuri M, Nicoli E, Polizzi S, Milani R. Modified McCall culdoplasty versus Shull suspension in pelvic prolapse primary repair: a retrospective study. *Int Urogynecol J.* 2017 Jan;28(1):65-71. doi: 10.1007/s00192-016-3016-6
47. Maher C, Feiner B, Baessler K, Schmid C. Surgical management of pelvic organ prolapse in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Apr 30;(4):CD004014. doi: 10.1002/14651858.CD004014.pub5
48. Biler A, Ertas IE, Tosun G, Hortu I, Turkay U, Gultekin OE, Igci G. Perioperative complications and short-term outcomes of abdominal sacrocolpopexy, laparoscopic sacrocolpopexy, and laparoscopic pectopexy for apical prolapse. *Int Braz J Urol.* 2018 Sep-Oct;44(5):996-4. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.0692
49. Filimonov VB, Vasin RV, Vasina IV. Pectopexie

as a method of a correction of an apical prolapse of genitalia. *Eksperim i Klin Urologiia*. 2019;(4):130-33. doi: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-130-133 (In Russ.)

50. Astepe BS, Karsli A, Köleli I, Aksakal OS, Terzi H, Kale A. Intermediate-term outcomes of laparoscopic pectorexy and vaginal sacrospinous fixation: a comparative study. *Int Braz J Urol*. 2019 Sep-Oct;45(5):999-7. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0103

#### Адрес для корреспонденции

400131, Российская Федерация,  
г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1,  
Волгоградский государственный  
медицинский университет,  
кафедра хирургических болезней  
и нейрохирургии ФУВ,  
тел. раб.: +7 (8442) 59-55-64,  
e-mail: yvperov@list.ru,  
Перов Юрий Вадимович

#### Сведения об авторах

Перов Юрий Вадимович, к.м.н., врач-колопроктолог, Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25, г. Волгоград, Российская Федерация.  
<https://orcid.org/0000-0003-4280-689X>

Попова Ирина Степановна, д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней и нейрохирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград, Российская Федерация.  
<https://orcid.org/0000-0002-1166-0579>

Быков Александр Викторович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней и нейрохирургии, Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград, Российская Федерация.  
<https://orcid.org/0000-0001-9891-5150>

#### Информация о статье

Поступила 16 января 2020 г.  
Принята в печать 27 июля 2020 г.  
Доступна на сайте 1 сентября 2020 г.

51. Zbar AP, Wexner SD. Coloproctology. SpringerVerlag Specialist Surgery Series. London, UK: Springer-Verlag London Limited; 2010. 221 p.

52. Strizhakov AN, Kosachenko AG, Davydov AI. Genital hernias. the current state of the problem. *Vopr Ginekologii, Akusherstva i Perinatologii*. 2016;15(1):58-64. doi: 10.20953/1726-1678-2016-1-58-64 (In Russ.)

#### Address for correspondence

400131, Russian Federation,  
Volgograd, sq. Pavshikh Boytsov 1,  
Volgograd State Medical University,  
the Department of Surgical  
Diseases and Neurosurgery,  
tel. office +7 (8442) 59-55-64,  
e-mail: yvperov@list.ru,  
Perov Yurii V.

#### Information about the authors

Perov Yurii V., PhD, Coloproctologist, City Clinical Emergency Hospital No25, Volgograd, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0003-4280-689X>

Popova Irina S., MD, Professor of the Department of Surgical Diseases and Neurosurgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-1166-0579>

Bykov Alexandr V., MD, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases and Neurosurgery, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0001-9891-5150>

#### Article history

Arrived: 16 January 2020  
Accepted for publication: 27 July 2020  
Available online: 1 September 2020





**РОЛЬ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ  
ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ЛИМФЕДЕМОЙ НИЖНИХ  
КОНЕЧНОСТЕЙ**

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара,  
Российская Федерация

Под наблюдением находилась пациентка, 57 лет, в течение 16 лет страдающая вторичной лимфедемой нижних конечностей IV стадии. При обследовании применялись клинические, лабораторные исследования, ультразвуковое сканирование, компьютерная томография с 3D-реконструкцией и обработкой по программе «Автоплан». По данным предоперационного обследования, пациентке последовательно проведены операции парциальной дермалипофасциэктомии.

Данное наблюдение показало, что прогрессирующее течение заболевания у пациентки способствовало развитию тяжелой формы вторичной лимфедемы IV стадии с обезображивающей деформацией и значительным нарушением функции нижних конечностей. Данные компьютерной томографии показали, что практически на всем протяжении бедер плотность мягких тканей повышена (-80, -93 HU). Это свидетельствовало о полном замещении жировой клетчатки грубой соединительной тканью. Фиброзные изменения распространялись от кожи до фасции и носили циркулярный характер. Из-за выраженного деформирующего отека объем правой нижней конечности у пациентки составлял 21576 см<sup>3</sup>, левой – 23139 см<sup>3</sup>. Во время выполнения оперативного вмешательства данные компьютерной томографии, обработанные по программе «Автоплан», обеспечивали выбор способа диссекции тканей. При фрагментарной локализации фиброза с плотностью от -100 до -50 HU диссекция тканей производилась монополярным электрохирургическим способом. При распространенном фиброзе с плотностью ниже -50 HU оптимальным способом диссекции тканей являлся механический, с последовательным использованием режима монополярной коагуляции. По результатам компьютерной томографии, после операции заметно уменьшились не только толщина, но и плотность тканей с тенденцией к повышению значений показателя Хаунсфилда (-95, -105HU).

Качественные и количественные показатели, полученные при компьютерной томографии с использованием 3D-моделирования и программы «Автоплан», позволяют установить показания к оперативному лечению, определить оптимальный объем резекции, а также параметры диссекции патологически измененных тканей, обеспечить контроль в послеоперационном периоде.

*Ключевые слова: лимфедема нижних конечностей, лимфатический отек, хирургическое лечение, компьютерная томография, 3D-моделирование*

A 57-year-old patient was under observation; she had been suffering from the secondary lymphedema stage IV of the lower limbs for 16 years. During the examination, the clinical, laboratory studies, ultrasound scanning, computed tomography with 3D reconstruction and processing according to the "Autoplan" program were used. According to the preoperative examination, the patient underwent sequential partial dermalipofasciectomy operations.

This observation showed that the progressive course of the disease in the patient contributed to the development of a severe form of the secondary stage IV lymphedema with disfiguring deformity and significant dysfunction of the lower limbs. Computed tomography data showed that the density of soft tissues was increased almost throughout the thighs (-80, -93 HU). This indicated the complete replacement of adipose tissue with coarse connective tissue. Fibrous changes spread from the skin to the fascia and were circular. Due to the pronounced deforming edema, the volume of the right lower limb in the patient was 21576 cm<sup>3</sup>, and 23139 cm<sup>3</sup> in the left one. During the operation, the computed tomography data processed using the "Autoplan" program provided a choice of tissue dissection method. In case of fragmented localization of fibrosis with density of -100 to -50 HU, tissue dissection was performed using a monopolar electro-surgical method. In case of widespread fibrosis with density below -50 HU, the optimal method of tissue dissection was mechanical, with consistent use of the monopolar coagulation mode. According to the results of computed tomography after the operation, not only thickness, but also density of the tissues significantly decreased with a tendency to an increase in the values of the Hounsfield index (-95, -105HU).

Qualitative and quantitative indicators obtained by computed tomography using 3D modeling and the "Autoplan" program make it possible to establish indications for surgical treatment, to determine the optimal resection volume, as well as parameters for dissection of pathologically affected tissue, and to ensure control in the postoperative period.

*Keywords: lymphedema of the lower limbs, lymphatic edema, surgical treatment, computed tomography, 3D modeling*



## Введение

Наблюдения показывают, что при очевидном росте заболеваемости лимфедемой, связанном с онкологической патологией, воспалительными заболеваниями и пороками развития, эффективность лечебных мероприятий оставляет желать лучшего [1, 2]. Особенности патогенеза, клинического течения лимфедемы обуславливают сомнительный прогноз лечения пациентов с лимфедемой. Вместе с тем эффективное лечение лимфедемы нижних конечностей представляет на сегодняшний день хотя и сложную, но вполне решаемую задачу. Основными принципами лечебной тактики являются комплексность и этапность. Опыт показывает, чем раньше начато лечение, тем лучше результат [3, 4].

Хроническое прогрессирующее течение лимфедемы у отдельных пациентов приводит к значительному увеличению объема конечности, стойкой ее деформации, что доставляет пациентам не только физический дискомфорт, но и сопровождается у них нарушениями психоэмоционального фона. Такие пациенты относятся к категории «трудных пациентов» [5, 6]. Комплексная противоотечная терапия, являясь в целом основой лечения лимфедемы, у пациентов с IV стадией заболевания в большинстве наблюдений не приносит должного результата [7].

Наиболее эффективным способом хирургического лечения таких пациентов являются оперативные вмешательства резекционного характера [8]. Эти операции носят общее название дермолипофасциоэктомии, так как предусматривают иссечение фиброзно-измененных кожи, подкожной клетчатки и фасции с последующей реимплантацией кожи. Учитывая объем операции, трудности обработки пораженных тканей плотной консистенции, выраженные потери крови и лимфы, дермолипофасциоэктомию относят к достаточно сложным вмешательствам. В этой связи применение приемов и способов, улучшающих подготовку и проведение такого оперативного вмешательства, является, несомненно, важной задачей.

Серьезной задачей, которая должна быть решена в предоперационном периоде, является определение объема и границ удаляемых тканей и параметров тока электрохирургических инструментов. В представленном клиническом наблюдении показана эффективность

компьютерной томографии в решении данных задач.

**Цель** данного клинического наблюдения — демонстрация возможности оптимизации предоперационного планирования и проведения резекционного оперативного вмешательства у пациентов с выраженными проявлениями лимфедемы нижних конечностей.

## Клиническое наблюдение

Пациентка, 57 лет, обратилась с жалобами на постоянные отеки и изменение формы нижних конечностей, ощущения тяжести и затруднение при ходьбе. В анамнезе отмечается, что с 2003 г., после перенесенной двухсторонней флебэктомии нижних конечностей, постепенно появились отеки на стопах, затем на голенях, а в последние годы распространились на уровень бедер. Многие годы пациентка наблюдалась в условиях поликлиники, неоднократно обследовалась у кардиолога, нефролога, эндокринолога для исключения патологии сердца, почек и эндокринных органов. Периодически применялись флеболимфотонические средства, компрессионный трикотаж, эпизодически — массаж. Консервативное лечение эффекта не приносило. В последнее время отеки стали принимать выраженный, деформирующий нижние конечности характер, у пациентки появились сложности при передвижениях.

При объективном физикальном обследовании общее состояние было удовлетворительным. Отмечалась избыточная масса тела (ИМТ составляет 49,42 кг/м<sup>2</sup>). Определялась выраженная деформация нижних конечностей за счет отека стоп, голеней и разрастания кожи и подкожной клетчатки, особенно на медиальной поверхности бедер (рис. 1). Отек плотной консистенции. Кожа имела вид «лимонной корки», наблюдались участки папилломатоза и гиперкератоза.

Лабораторное обследование, включая общие анализы крови, мочи, биохимическое исследование, анализы гормонов гипофиза, щитовидной железы и надпочечников, отклонений показателей от нормы не выявило. Ультразвуковое триплексное сканирование вен нижних конечностей (аппарат Logiq 7, GE) показало проходимость глубоких вен с сохранением клапанной состоятельности и эхо-признаками диффузного лимфостаза.

Пациентке была проведена компьютерная



**Рис 1. Фотографии нижних конечностей пациентки с IV стадией лимфедемы, вид спереди и сзади. Деформация нижних конечностей за счет отека и разрастания кожи и подкожной клетчатки преимущественно на медиальной поверхности бедер.**

томография нижних конечностей (мультидетекторный компьютерный томограф Aquilion 32, Toshiba) с измерением толщины подкожной клетчатки и плотности ее на разных уровнях. Результаты представлены в таблице 1.

Указанные данные показали, что практически на всем протяжении бедер плотность подкожной клетчатки повышена (в норме -150- -125 HU). Это свидетельствовало о полном замещении жировой клетчатки грубой соединительной тканью.

Структура подкожной клетчатки негетерогенная, отмечались прослойки жидкости и фиброзные тяжи, имеющие циркулярный характер, смешанного типа, со сплошным распространением от фасции и от кожи. Компьютерная томограмма в аксиальной плоскости на уровне нижней трети бедра представлена на рисунке 2.

Важным вопросом оценки состояния пациента и динамики лечения является измерение объема нижней конечности. Несмотря на кажущуюся простоту задачи, единого

метода не существует: используются способы, основанные на законе Архимеда, или приблизительные числовые методы, основанные на измерении окружности нижней конечности на разных уровнях. В нашей работе мы используем метод, основанный на сегментации данных компьютерной томографии в системе «Автоплан».

Система «Автоплан» – аппаратно-программный комплекс, разработанный для предоперационного планирования и интраоперационной навигации в Институте инновационного развития Самарского государственного медицинского университета. После загрузки данных формата DICOM в систему выполнялась автоматическая сегментация поверхности тела. Объем моделей определялся автоматически с помощью плагина «свойства сегментации».

Из-за выраженного деформирующего отека объем нижних конечностей у пациентки составил на правой 21576 см<sup>3</sup>, на левой 23139 см<sup>3</sup>. На рисунке 3 представлена 3D-реконструкция компьютерной томограммы

Таблица 1

**Результаты измерения толщины и плотности подкожной жировой клетчатки при компьютерной томографии нижних конечностей**

Уровень измерения бедра	Толщина подкожной жировой клетчатки по латеральной и медиальной поверхностям, мм	Плотность подкожной жировой клетчатки по латеральной и медиальной поверхностям, HU
Верхняя треть справа	100/16	-97/-122
Средняя треть справа	70/70	-86/-93
Нижняя треть справа	98/88	-80/-93
Верхняя треть слева	85/23	-90/-105
Средняя треть слева	56/73	-98/-95
Нижняя треть слева	54/35	-105/-91

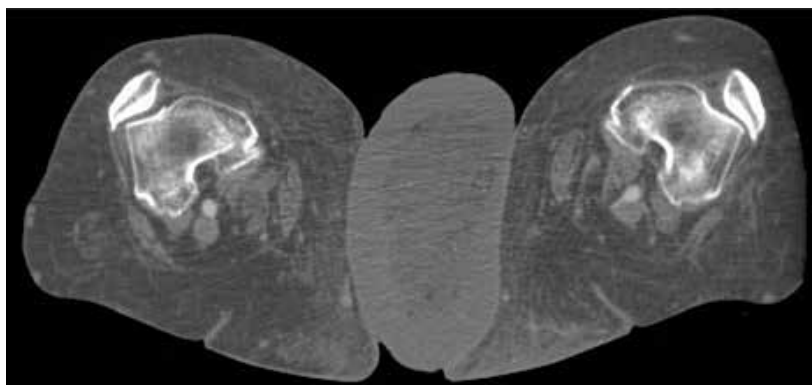


Рис. 2. Компьютерная томограмма нижней конечности на уровне нижней трети бедра. Аксиальная плоскость. Мягкотканное окно. Определяется выраженное утолщение подкожной клетчатки с ее фиброзными изменениями. Слева отмечается крупная кожная складка с выраженным фиброзом.



Рис. 3. 3D-реконструкция компьютерной томограммы нижних конечностей. Объем левой нижней конечности значительно увеличен вследствие IV стадии лимфедемы. Нижняя конечность с выраженной деформацией.

левой нижней конечности в режиме полигональной модели.

Из-за наиболее выраженных патологических изменений на уровне бедер, пациентке проведена оперативная коррекция в области этих сегментов нижних конечностей. Под эпидуральной анестезией с использованием монополярного электрохирургического метода последовательно проведены операции частичной дермалипофасциэктомии сначала на левом, затем на правом бедре. Активное дренирование области послеоперационных ран по Редону проводилось в течение первых суток послеоперационного периода, затем – пассивное в течение 7 суток. Швы сняты поэтапно на 12-14-е сутки. Заживление протекало в основном первичным натяжением, за исключением локальных участков в средней и нижней частях послеоперационных ран, где наблюдалось заживление вторичным натяжением. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на 15-е сутки после операции с рекомендациями наблюдения у хирурга поликлиники, применения компрессионного трикотажа и средств энзимной терапии.

После операции была проведена контрольная компьютерная томография с измерением толщины и плотности клетчатки. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Результаты измерения толщины и плотности подкожной жировой клетчатки при компьютерной томографии нижних конечностей**

Уровень измерения бедра	Толщина подкожной жировой клетчатки по латеральной и медиальной поверхностям, мм	Плотность подкожной жировой клетчатки по латеральной и медиальной поверхностям, HU
Верхняя треть справа	85/16	-96/-122
Средняя треть справа	45/70	-90/-93
Нижняя треть справа	42/88	-95/-93
Верхняя треть слева	65/23	-100/-105
Средняя треть слева	35/73	-99/-95
Нижняя треть слева	54/35	-108/-91

## Обсуждение

Данное наблюдение показывает, что прогрессирующее течение заболевания у пациентки, неэффективность регулярного наблюдения и полноценного консервативного лечения способствовали развитию вторичной лимфедемы нижних конечностей IV стадии. Обезображивающая деформация и значительное нарушение функции нижних конечностей привели к инвалидизации пациентки.

В обследовании таких пациентов с лимфедемой важную роль играет компьютерная томография, которая позволяет визуализировать состояние мягких тканей на любом участке конечности, количественно определить их объем, размеры и плотность. Показатель плотности, выражающийся в единицах Хаунсфилда (НУ), отражает степень фиброзных изменений кожи и подкожной клетчатки и с большой достоверностью позволяет уточнить стадию лимфедемы. При нормальных значениях показателя -150-125 НУ, с течением заболевания и усилением плотности тканей наблюдается тенденция к его снижению. Снижение показателя плотности менее -100 НУ свидетельствует о нарастающих необратимых соединительнотканых изменениях мягких тканей, что является характерным для прогрессирующего течения лимфедемы [9]. Компьютерная томография, выполненная при обследовании нашей пациентки, позволила установить наличие IV стадии заболевания и определить показания к резекционному оперативному вмешательству. При планировании операции 3D-моделирование и использование программы «Автоплан» в обработке данных компьютерной томографии помогают определить на различных сегментах конечности объем и уровень резецируемых патологических изменений тканей. У пациентки, наиболее выраженные деформирующие отеки наблюдались на медиальных поверхностях бедер с диффузными фиброзными изменениями мягких тканей в дистальном направлении и к фасции. Во время выполнения оперативного вмешательства обработанные данные компьютерной томографии обеспечивают выбор способа диссекции тканей. При фрагментарной локализации фиброза с плотностью от -100 до -50 НУ диссекция тканей производится монополярным электрохирургическим способом электродом-шпателем в режимах “high cut” и “auto cut” с чередованием этапов монополярной коагуляции источников кровотока. При распространенном фиброзе с плотностью ниже -50 НУ оптимальным способом диссекции тканей является механический, с

последовательным использованием режима монополярной коагуляции. По результатам компьютерной томографии после операции заметно уменьшилась толщина подкожной жировой клетчатки. В связи с иссечением фиброзно-измененных участков достигнуто умеренное снижение плотности тканей, о чем свидетельствовало повышение значений показателя Хаунсфилда.

## Выводы

1. Компьютерная томография с определением количественных и качественных изменений тканей нижних конечностей с высокой достоверностью обеспечивает получение дополнительной информации при обследовании пациентов с лимфедемой конечностей.
2. Использование системы «Автоплан» позволяет уточнить объемные и структурные параметры измененной конечности.
3. Результаты, полученные при компьютерной томографии, позволяют установить показания к оперативному лечению, определить оптимальный объем резекции, а также параметры диссекции патологически измененных тканей.
4. В послеоперационном периоде компьютерная томография позволяет оценить динамику патологического процесса: определить степень уменьшения толщины подкожной клетчатки, иссечения фиброзных тканей, а также оценить уменьшение объема конечности.

## Финансирование

Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований Самарского государственного медицинского университета.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

## Этические аспекты.

### Одобрение комитета по этике

Исследование одобрено этическим комитетом Самарского государственного медицинского университета.

## Согласие

Письменное информированное согласие пациентки на публикацию клинического случая и сопровождающих фотографий в научных и обучающих целях представлено редакции.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2016 consensus document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2016 Dec;49(4):170-84.
2. Юдин ВА, Савкин ИД. Лечение лимфедемы конечностей (Обзор литературы). *Рос Мед-Биол Вестн им Акад ИП Павлова*. 2015;23(4):145-53. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ20154145-153>
3. Фионик ОВ, Бубнова НА, Петров СВ, Ерофеев НП, Ладожская-Гапеенко ЕЕ, Семенов АЮ. Лимфедема нижних конечностей: алгоритм диагностики и лечения. *Новости Хирургии*. 2009;17(4):49-64. [http://www.surgery.by/pdf/full\\_text/2009\\_4\\_8\\_ft.pdf](http://www.surgery.by/pdf/full_text/2009_4_8_ft.pdf)
4. Макарова ВС, Выренков ЮЕ. Комплексная физическая противоотечная терапия в лечении лимфедем. *Вестник Лимфологии*. 2014;(4):10-22. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22790683>
5. Бадтиева ВА, Князева ТА, Апханова ТВ. Актуальные вопросы диагностики и восстановительного лечения лимфедемы нижних конечностей. *Вопр Курортологии, Физиотерапии и Лечeb Физ Культуры*. 2010;(4):22-24. <https://elibrary.ru/item.asp?id=15271450>
6. Lu S, Tran TA, Jones DM, Meyer DR, Ross JS, Fisher HA, Carlson JA. Localized lymphedema (elephantiasis): a case series and review of the literature. *J Cutan Pathol*. 2009 Jan;36(1):1-20. doi: 10.1111/j.1600-0560.2008.00990.x
7. Boccardo F. An overview of the treatment of primary and secondary lymphatic diseases: the effort of the ESL to put some order. *EJLRP*. 2017;29(77):1-10. <https://www.eurolymphology.org/JOURNAL/VOL29-N77-2017.pdf>
8. Малинин АА, Сергеев СЮ. Радикальное лечение деформирующих форм слоновости поэтапным методом компрессионной и резекционнопластической редукции лимфедематозных тканей. *Анналы Хирургии*. 2017;22(3):181-86. <https://elibrary.ru/item.asp?id=30322591>
9. Мышенцев ПН, Каторкин СЕ. Тактика лечения при вторичной лимфедеме нижних конечностей. *Новости Хирургии*. 2014;22(2):239-43. doi: <http://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2014.2.239>

**Адрес для корреспонденции**

443013, Российская Федерация,  
г. Самара, проспект Карла Маркса, 165 б,  
Самарский государственный  
медицинский университет,  
кафедра и клиника госпитальной хирургии,  
тел.: +7 927 206-71-02,  
e-mail: katorkinse@mail.ru,  
Каторкин Сергей Евгеньевич

**Сведения об авторах**

Колсанов Александр Владимирович, д.м.н., профессор РАН, ректор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом инновационных технологий, Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Самара, Российская Федерация. <https://orcid.org/0000-0002-4144-7090>  
Каторкин Сергей Евгеньевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой и клиникой госпитальной хирургии, Самарский государственный медицин-

**REFERENCES**

1. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2016 consensus document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2016 Dec;49(4):170-84.
2. Yudin VA, Savkin ID. Treatment of lymphedema limb (review) *Ros Med-Biol Vestn im Akad IP Pavlova*. 2015;23(4):145-53. <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ20154145-153>. (In Russ.)
3. Fionik OV, Bubnova NA, Petrov SV, Erofeev NP, Ladozhskaja-Gapeenko EE, Semenov AJu. Limfedema nizhnih konechnostej: algoritm diagnostiki i lechenija. *Novosti Khirurgii*. 2009;17(4):49-64. [http://www.surgery.by/pdf/full\\_text/2009\\_4\\_8\\_ft.pdf](http://www.surgery.by/pdf/full_text/2009_4_8_ft.pdf) (In Russ.)
4. Makarova VS, Vyrenkov YuE. Complete decongestive physiotherapy in lymphedema treatment. *Vestnik Limfologii*. 2014;(4):10-22. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22790683>(In Russ.)
5. Badtieva VA, Knyazeva TA, Apkhanova TV. Topical problems of the diagnosis and rehabilitative treatment of lymphedema of the lower extremities. *Vopr Kurortologii, Fizioterapii i Lecheb Fiz Kul'tury*. 2010;(4):22-24. <https://elibrary.ru/item.asp?id=15271450> (In Russ.)
6. Lu S, Tran TA, Jones DM, Meyer DR, Ross JS, Fisher HA, Carlson JA. Localized lymphedema (elephantiasis): a case series and review of the literature. *J Cutan Pathol*. 2009 Jan;36(1):1-20. doi: 10.1111/j.1600-0560.2008.00990.x
7. Boccardo F. An overview of the treatment of primary and secondary lymphatic diseases: the effort of the ESL to put some order. *EJLRP*. 2017;29(77):1-10. <https://www.eurolymphology.org/JOURNAL/VOL29-N77-2017.pdf>
8. Malinin AA, Sergeev SYu. Radical treatment of deforming forms of elephantia by a phased method of compression and resection and plastic reduction of lymphadematous tissues. *Annaly Khirurgii*. 2017;22(3):181-86. <https://elibrary.ru/item.asp?id=30322591>(In Russ.)
9. Myshentsev PN, Katorkin SE. Tactics in the treatment of lower limb secondary lymphedema. *Novosti Khirurgii*. 2014;22(2):239-43. doi: <http://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2014.2.239> (In Russ.)

**Address for correspondence**

443013, Russian Federation,  
Samara, Karl Marks pr., 165b,  
Samara State Medical University,  
the Department and Clinic  
of Hospital Surgery  
Tel. +7 927 206-71-02,  
e-mail: katorkinse@mail.ru  
Katorkin Sergei Evgenyevich

**Information about the authors**

Kolsanov Alexandr V., MD, Professor of RAS, Rector, Head of the Department of Operative Surgery and Clinical Anatomy with the Course of Innovative Technologies, Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Samara, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-4144-7090>  
Katorkin Sergei E., MD, Associate Professor, Head of the Department and Clinic of Hospital Surgery, Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Samara, Russian Federation.

ский университет Минздрава России, г. Самара, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0001-7473-6692>

Мышенцев Павел Николаевич, к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии, Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Самара, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0001-7564-8168>

Зельтер Павел Михайлович, к.м.н., ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом медицинской информатики, Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Самара, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0003-1346-5942>

Капишников Александр Викторович, д.м.н., заведующий кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом медицинской информатики, Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Самара, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0002-6858-372X>

Загидуллина Ксения Вячеславовна, клинический ординатор, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом медицинской информатики, Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Самара, Российская Федерация.

<https://orcid.org/0000-0003-4576-3709>

#### Информация о статье

*Поступила 20 августа 2019 г.*

*Принята в печать 15 июня 2020 г.*

*Доступна на сайте 1 сентября 2020 г.*

<https://orcid.org/0000-0001-7473-6692>

Myshentsev Pavel N., PhD, Associate Professor of the Hospital Surgery Department, Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Samara, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-7564-8168>

Zelter Pavel M., Assistant of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy with the Course of Medical Informatics, Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Samara, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-1346-5942>

Kapishnikov Alexandr V., MD, Head of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy with the Course of Medical Informatics, Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Samara, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-6858-372X>

Zagidullina Ksenia V., Clinical Resident, the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy with the Course of Medical Informatics, Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Samara, Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-4576-3709>

#### Article history

*Arrived: 20 August 2019*

*Accepted for publication: 15 June 2020*

*Available online: 1 September 2020*

В.А. ПОДКАМЕННЫЙ<sup>1,2</sup>, А.А. ШАРАВИН<sup>1</sup>,  
Ю.В. ЖЕЛТОВСКИЙ<sup>1,2,3</sup>, А.В. ВЫРУПАЕВ<sup>1</sup>, С.В. ИМСЫРОВ<sup>1</sup>



## ЭМБОЛИЯ ДРОБЬЮ БОЛЬШОЙ ПОДКОЖНОЙ ВЕНЫ ПОСЛЕ ОГНЕСТРЕЛЬНОГО РАНЕНИЯ КРЕСТЦА

Иркутская областная клиническая больница<sup>1</sup>,  
Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования<sup>2</sup>,  
Иркутский государственный медицинский университет<sup>3</sup>, г. Иркутск,  
Российская Федерация

Огнестрельная рана является основным видом травм при проведении боевых действий. В мирное время встречается относительно редко и может становиться результатом криминальных инцидентов или несчастных случаев на охоте. В представленном клиническом случае описывается эмболия дробью при огнестрельном ранении в область крестца. Дробь из нижней полой вены или подвздошной вены ретроградно под собственным весом спустилась в бедренную и затем в большую подкожную вену бедра, где остановилась благодаря клапанам. В течение 21 года после травмы и эмболии большой подкожной вены бедра больной не предъявлял жалоб. Наличие дроби в вене явилась находкой на операции маммарокоронарного шунтирования по поводу ишемической болезни сердца. Фрагмент большой подкожной вены на правом бедре выделен эндоскопическим методом. При обработке вены обнаружены две дробины с облитерацией просвета. Публикации об эмболии дробью или пульей после огнестрельной травмы единичны. Эмболии могут наблюдаться как в артериальной, так и в венозной системе. По данным авторов, эмболии вен наблюдаются реже, чем артерий. Вследствие небольшого количества публикаций данный клинический случай представляет интерес.

*Ключевые слова:* огнестрельное ранение, эмбол, дробь, ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование

A gunshot wound is the main type of injury during combat operations. In peacetime, it is relatively rare and can be the result of criminal incidents or hunting accidents. In this clinical case, the pellet embolism due to the sacrum gunshot wound is described. The pellet from the inferior Vena cava or iliac vein retrograde under its own weight descended into the femoral and then into the large saphenous vein of the thigh, where it stopped thanks to the valves. For 21 years after the injury and embolism of the great saphenous vein of the thigh, the patient made no complaints. The presence of pellet in the vein was a godsend for mammarocoronary bypass surgery for the coronary heart disease. A fragment of the large saphenous vein of the femur on the right thigh was isolated endoscopically. When processing the vein, two pellets with obliteration of the lumen were found. Publications on intravascular embolism by pellet or bullet after gunshot trauma are rare. Embolisms can be observed in both the arterial and venous systems. According to the authors, venous embolisms are less common than arterial ones. Due to the small number of publications, this clinical case is of interest.

*Keywords:* shotgun wound, venous bullet embolism, pellet, coronary heart disease, coronary bypass surgery

Novosti Khirurgii. 2020 Jul-Aug; Vol 28 (4): 456-459  
Shotgun Pellet Embolism to the Great Saphenous Ven  
V.A. Podkamenniy, A.A. Sharavin, Y.V. Zheltovsky, A.V. Vyurupayev, S.V. Imsyrov

The articles published under CC BY NC-ND license



### Введение

Эмболия дробью или пульей редкое – осложнение огнестрельной травмы. Чаще встречаются сообщения о миграции снаряда антеградно с током крови в различные отделы сердца и легочную артерию [1, 2, 3]. Публикации о ретроградной миграции дроби после огнестрельного ранения единичны [4].

### Клинический случай

Приводим наблюдение эмболии большой

подкожной вены (БПВ) дробью после огнестрельного ранения крестца, выявленной через 21 год после травмы.

Пациент (61 год) поступил в кардиохирургическое отделение с диагнозом: «ИБС. Стенокардия напряжения III ФК. Постинфарктный кардиосклероз (ОИМ 1998 г. и 2003 г). Гипертоническая болезнь 3 стадии, риск 4».

Предъявлял жалобы на боли в груди давящего характера при обычной ходьбе на расстояние 100-150 м с иррадиацией в руки и нижнюю челюсть, а также на одышку при небольшой физической нагрузке. В 1998 и 2003 году перенес



острый инфаркт миокарда, в 2012 году – острое нарушение мозгового кровообращения. В 1998 году лечился по поводу огнестрельного дробового ранения. Ранение с близкого расстояния, зарядом дробы. Входное отверстие располагалось в области крестца. Выполнена срединная лапаротомия, удалены фрагменты крестца, ушиты повреждения толстого кишечника.

При осмотре выявлен втянутый рубец в проекции крестца. По данным коронарографии выявлена окклюзия проксимального отдела передней межжелудочковой артерии (ПМЖА), стенозы более 75% проксимального сегмента огибающей артерии с последующей окклюзией, окклюзия правой коронарной артерии в проксимальном сегменте. ЭхоКГ: КДР 5,4 см, КДО 145 мл, КСР 3,8 см, КСО 64 мл, УО 81 мл, ФВ (Teichholz) 56%, ФВ (Simpson) 52%, ФУ 29%, МЖП(д) 1,0 см, ЗСЛЖ(д) 1,1 см. Определялся акинез верхушки, передней, перегородочной, боковой стенок в верхушечном сегменте, гипокинез передней стенки в среднем сегменте.

На рентгенологическом снимке (рис. 1) определялись контрастные инородные тела в проекции таза.

Выполнена операция – маммарокоронарное шунтирование (МКШ) ПМЖА на «работающем сердце». Системой для эндоскопического выделения Vaso View 6 (Maquet, Getinge Group) справа на бедре выделен фрагмент БПВ длиной 15 см. При обработке вены обнаружено, что в средней трети пальпируется плотное образование. Вена склерозирована, проходимость отсутствует. При вскрытии вены удалены две свинцовые дробины диаметром 3 мм (рис. 2).

Выделена левая внутренняя грудная артерия

и выполнено МКШ ПМЖА. При выполнении дистального анастомоза использовался стабилизатор Acrobat SUV (Maquet, Getinge group, Германия) и сдуватель Axius Blower/Mister (Maquet, Getinge group, Германия). Временную окклюзию коронарных артерий осуществляли Ethiloop (Ethicon Inc., США), внутрикоронарные шунты не применялись.

Послеоперационный период протекал без особенностей, выписан на 7-е сутки после операции.

## Обсуждение

Публикации об эмболии дробью или пулей после огнестрельной травмы единичны. Эмболии могут наблюдаться как в артериальной, так и в венозной системе. Снаряд может током крови перемещаться антеградно или за счет высокого удельного веса металла – ретроградно против тока крови.

Эмболия снарядом может произойти в момент ранения [5] или отсроченно после травмы [6]. Описано наблюдение появления клиники через 10 лет после огнестрельного ранения бедра с обнаружением снаряда в правых отделах сердца. [7].

Эмболия артерий клинически проявляется развитием острой ишемии [8]. Венозная эмболия имеет симптоматику лишь в одной трети случаев и может сопровождаться болями в грудной клетке, одышкой, кровохарканьем или местными воспалительными проявлениями в периферической вене, полой вене или печени.

По сосудам снаряд может мигрировать в полости сердца. Спорным является мнение о

Рис. 1. Пациент, 61 год, рентгенограмма таза.



Рис. 2. Фрагмент БПВ с инородными телами.



показаниях к удалению инородного тела только при возникновении осложнений. Наименьший риск возникновения осложнений наблюдается при фиксированном, расположенном в правых отделах или фиксированном в миокарде снаряде менее 5 мм [9].

В представленном наблюдении при огнестрельном ранении в область крестца дробь из нижней полой вены или подвздошной вены ретроградно под собственным весом спустилась в бедренную и затем в БПВ, где остановилась благодаря клапанам. В течение 21 года после травмы и эмболии БПВ пациент не предъявлял жалоб. Наличие дроби в вене явилось находкой на операции МКШ по поводу ИБС. Фрагмент БПВ на правом бедре выделен эндоскопическим методом. При обработке вены обнаружены две дробины с облитерацией просвета.

### Заключение

Таким образом, данный клинический случай является примером достаточно редкого осложнения при огнестрельных ранениях – ретроградной миграции снаряда с последующей облитерацией сосуда.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

### Этические аспекты.

#### Одобрение комитета по этике

Клинический случай одобрен этическим комитетом Иркутской областной клинической больницы.

### Согласие

Пациент дал согласие на публикацию сообщения и размещение в интернете информации о характере заболевания, проведенном лечении и его результатах с научной и образовательной целями.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Greaves N. Gunshot bullet embolus with pellet migration from the left brachiocephalic vein to the right ventricle: a case report. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2010 Jun 20;18:36. doi: 10.1186/1757-7241-18-36
2. Huebner S, Ali S. Bilateral shotgun pellet pulmonary emboli. *J Radiol Case Rep.* 2012 Apr;6(4):1-10. doi: 10.3941/jrcr.v6i4.940
3. Bakan S, Korkmazer B, Baş A, Şimşek O, Barman HA, Çebi Olgun D. Embolism of a pellet after shotgun

injury: From liver to right ventricle. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2016 Jul;22(4):395-98. doi: 10.5505/tjtes.2015.32470

4. Vedelago J, Dick E, Thomas R, Jones B, Kirmi O, Becker J, Alavi A, Gedroyc W. Lookaway: arterial and venous intravascular embolisation following shotgun injury. *J Trauma Manag Outcomes.* 2014 Nov 15;8:19. doi: 10.1186/1752-2897-8-19. eCollection 2014.
5. Dada MA, Loftus IA, Rutherford GS. Shotgun pellet embolism to the brain. *Am J Forensic Med Pathol.* 1993 Mar;14(1):58-60. doi: 10.1097/0000433-199303000-00014
6. Fisk RL, Addetia A, Gelfand ET, Brooks CH, Dvorkin J. Missile migration from lung to heart with delayed systemic embolization. *Chest.* 1977 Oct;72(4):534-35. doi: 10.1378/chest.72.4.534
7. Hussein N, Rigby J, Abid Q. Bullet embolus to the right ventricle following shotgun wound to the leg. *BMJ Case Rep.* 2012 Dec 14;2012. pii: bcr2012007471. doi: 10.1136/bcr-2012-007471
8. Schurr M, McCord S, Croce M. Paradoxical bullet embolism: case report and literature review. *J Trauma.* 1996 Jun;40(6):1034-36. doi: 10.1097/00005373-199606000-00034
9. Decker HR. Foreign bodies in the heart and pericardium: should they be removed? *J Thorac Surg.* 1939 Oct;9(1):62-79. [https://doi.org/10.1016/S0096-5588\(20\)32043-2](https://doi.org/10.1016/S0096-5588(20)32043-2)

### REFERENCES

1. Greaves N. Gunshot bullet embolus with pellet migration from the left brachiocephalic vein to the right ventricle: a case report. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2010 Jun 20;18:36. doi: 10.1186/1757-7241-18-36
2. Huebner S, Ali S. Bilateral shotgun pellet pulmonary emboli. *J Radiol Case Rep.* 2012 Apr;6(4):1-10. doi: 10.3941/jrcr.v6i4.940
3. Bakan S, Korkmazer B, Baş A, Şimşek O, Barman HA, Çebi Olgun D. Embolism of a pellet after shotgun injury: From liver to right ventricle. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2016 Jul;22(4):395-98. doi: 10.5505/tjtes.2015.32470
4. Vedelago J, Dick E, Thomas R, Jones B, Kirmi O, Becker J, Alavi A, Gedroyc W. Lookaway: arterial and venous intravascular embolisation following shotgun injury. *J Trauma Manag Outcomes.* 2014 Nov 15;8:19. doi: 10.1186/1752-2897-8-19. eCollection 2014.
5. Dada MA, Loftus IA, Rutherford GS. Shotgun pellet embolism to the brain. *Am J Forensic Med Pathol.* 1993 Mar;14(1):58-60. doi: 10.1097/0000433-199303000-00014
6. Fisk RL, Addetia A, Gelfand ET, Brooks CH, Dvorkin J. Missile migration from lung to heart with delayed systemic embolization. *Chest.* 1977 Oct;72(4):534-35. doi: 10.1378/chest.72.4.534
7. Hussein N, Rigby J, Abid Q. Bullet embolus to the right ventricle following shotgun wound to the leg. *BMJ Case Rep.* 2012 Dec 14;2012. pii: bcr2012007471. doi: 10.1136/bcr-2012-007471
8. Schurr M, McCord S, Croce M. Paradoxical bullet embolism: case report and literature review. *J Trauma.* 1996 Jun;40(6):1034-36. doi: 10.1097/00005373-199606000-00034
9. Decker HR. Foreign bodies in the heart and pericardium: should they be removed? *J Thorac Surg.* 1939 Oct;9(1):62-79. [https://doi.org/10.1016/S0096-5588\(20\)32043-2](https://doi.org/10.1016/S0096-5588(20)32043-2)

**Адрес для корреспонденции**

664049, Российская Федерация,  
г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100,  
Иркутская областная клиническая больница,  
отделение кардиохирургии № 1,  
тел. моб.: +7 950 125-63-90,  
e-mail: [trew1986@list.ru](mailto:trew1986@list.ru),  
Шаравин Анатолий Александрович

**Сведения об авторах**

Подкаменный Владимир Анатольевич, д.м.н., профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, врач – сердечно-сосудистый хирург, отделение кардиохирургии № 1, Иркутская областная клиническая больница, Иркутск, Российская Федерация  
<http://orcid.org/0000-0002-3465-792X>

Шаравин Анатолий Александрович, врач – сердечно-сосудистый хирург, отделение кардиохирургии № 1, Иркутская областная клиническая больница, Иркутск, Российская Федерация.  
<http://orcid.org/0000-0003-1073-1213>

Желтовский Юрий Всеволодович, д.м.н., профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, врач – сердечно-сосудистый хирург, отделение кардиохирургии № 1, Иркутская областная клиническая больница, Иркутск, Российская Федерация.  
<http://orcid.org/0000-0002-3269-0195>

Вырупаев Алексей Валерьевич, врач-кардиолог, отделение кардиохирургии № 1, Иркутская областная клиническая больница, Иркутск, Российская Федерация.  
<http://orcid.org/0000-0001-6474-2917>

Имсыров Сергей Владимирович, врач-анестезиолог, отделение кардиохирургии № 1, Иркутская областная клиническая больница, Иркутск, Российская Федерация.  
<http://orcid.org/0000-0003-4465-4199>

**Информация о статье**

*Поступила 7 октября 2019 г.  
Принята в печать 13 июля 2020 г.  
Доступна на сайте 1 сентября 2020 г.*

**Address for correspondence**

664049, Russian Federation,  
Irkutsk, mcr. Yubileyniy, 100,  
Irkutsk Regional Clinical Hospital,  
the Cardiac Surgery Unit No1,  
tel. mobile: +7 950 125-63-90,  
e-mail: [trew1986@list.ru](mailto:trew1986@list.ru),  
Sharavin Anatoliy A.I

**Information about the authors**

Podkamenniy Vladimir A., MD, Professor of the Department of Cardiovascular Surgery, Cardiovascular Surgeon, Cardiac Surgery Unit No1, Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russian Federation.  
<http://orcid.org/0000-0002-3465-792X>

Sharavin Anatoliy A., Cardiovascular Surgeon, Cardiac Surgery Unit No1, Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russian Federation.  
<http://orcid.org/0000-0003-1073-1213>

Zheltofskiy Yurii V., MD, Professor of the Department of Cardiovascular Surgery, Cardiovascular Surgeon, Cardiac Surgery Unit No1, Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russian Federation.  
<http://orcid.org/0000-0002-3269-0195>

Vyrupaev Alexei V., Cardiologist, Cardiac Surgery Unit No1, Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russian Federation.  
<http://orcid.org/0000-0001-6474-2917>

Imsyrov Sergei V., Anesthesiologist, Cardiac Surgery Unit No1, Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russian Federation.  
<http://orcid.org/0000-0003-4465-4199>

**Article history**

*Arrived: 7 October 2019  
Accepted for publication: 13 July 2020  
Available online: 1 September 2020*



## ГАСТРОЕЮНОДУОДЕНОСТОМИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ КУЛЬТЫ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА ПО ПОВОДУ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Ужгородский национальный университет, г. Ужгород,  
Украина

**Цель.** Оценить клиническую эффективность использования гастроэюнодуоденостомии для закрытия «трудной» или несостоятельной культи двенадцатиперстной кишки после резекции желудка.

**Материал и методы.** В работе представлен опыт гастроэюнодуоденостомии после резекции желудка по поводу язвенной болезни. Гастроэюнодуоденостомию выполняли с использованием петли тонкой кишки, изолированной по Ру, на которой сначала накладывали гастроэюноанастомоз по типу «конец-в-конец» или «бок-в-бок», а потом накладывали дуоденоэюноанастомоз «конец культи двенадцатиперстной кишки-в-бок Ру-петли». В статье описаны 5 последовательных клинических случаев использования метода за период 2018-2019 гг. Все пациенты были мужчинами в возрасте от 51 до 68 лет. У 3 гастроэюнодуоденостомия была выполнена после предшествующей операции, а у 2 – первично, ввиду невозможности закрытия культи двенадцатиперстной кишки.

**Результаты.** Осложнения в раннем послеоперационном периоде возникли у 2 пациентов: двусторонний тромбоз глубоких вен нижних конечностей и нагноение послеоперационной раны. Пациент с нагноением умер от прогрессирования хронической сердечной недостаточности на 27-й день после операции.

**Заключение.** Позитивными сторонами гастроэюнодуоденостомии являются: универсальность – использование как при «трудной» культе, так и для лечения ее несостоятельности; простота: хирург только пересекает и накладывает анастомозы без необходимости пластики или выкраиваний; применимость при «низких» и юкстапапиллярных язвах – пришивание тонкой кишки к культе возможно даже по краю слизистой шириной 1 мм; применимость при отсутствии передней стенки двенадцатиперстной кишки: после предшествующих гастродуоденоанастомозов по Финнею и Джабуле, после иссечения перфоративной язвы по Джадду; пластические свойства – использование хорошо кровоснабжаемой петли тонкой кишки для закрытия дефекта с воспаленными краями сродни пересадке кожного лоскута на раневой дефект; декомпрессия двенадцатиперстной кишки; редуоденизация пассажа пищи.

*Ключевые слова:* язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, дистальная резекция желудка, несостоятельность культи двенадцатиперстной кишки, гастроэюнодуоденостомия; Ру-петля

**Objective.** To evaluate the clinical efficacy of gastrojejunoduodenostomy for the repair of a "difficult" or incompetent duodenal stump after gastrectomy.

**Methods.** The experience of gastrojejunoduodenostomy application after distal gastrectomy for peptic ulcer is represented in the paper. Gastrojejunoduodenostomy was performed using a small intestine loop, isolated according to Roux, on which a gastrojejunostomy was first applied according to the "end-to-end" or "side-to-side" type, and then duodenojejunostomy "end of the duodenal stump-in-side Roux" was performed. 5 consequent clinical cases of the gastrojejunostomy application for the period of 2018-2019 are described. All patients were male, aged 51 to 68 years. In 3 patients gastrojejunoduodenostomy was performed after the previous operation, and in 2 patients – initially, due to the impossibility of the duodenal stump primary closure.

**Results.** In the early postoperative period complications occurred in 2 patients: bilateral deep vein thrombosis of the lower limbs and postoperative wound suppuration. The patient with suppuration died due to progression of chronic heart failure 27 days after surgery.

**Conclusion.** The positive aspects of the gastrojejunoduodenostomy are: universality – the possibility of application both in case of "difficult" stump, and in case of its incompetence treatment; simplicity – the surgeon only cuts and creates anastomoses without any plasty or cutouts, etc.; applicability for "low" and juxta papillary ulcers – suturing of the small intestine to the stump which is possible even along 1 mm wide edge of the mucous membrane; applicability in the absence of the anterior wall of the duodenum – after previously applied Finney and Jaboulay pyloroplasty, after the Judd' excision of the perforated ulcer; plastic properties – the use of a well-perfused loop of the small intestine to close a defect with inflamed edges is akin to a skin flap transplantation onto a wound; decompression of the duodenum; rедуоденизация of food passage.

*Keywords:* peptic ulcer of duodenum, distal gastrectomy, duodenal stump leakage, gastrojejunoduodenostomy; Roux-en-Y loop



### Введение

Проблема закрытия «трудной» культи двенадцатиперстной кишки (ДПК) продолжает оставаться серьезным вызовом для абдоминального хирурга.

Ненадежное закрытие культи повышает риск ее недостаточности в послеоперационном периоде. У В.И. Али et al. недостаточность культи ДПК после дистальной резекции желудка и гастрэктомии, предпринятых по поводу рака желудка, возникла у 19 из 1230 пациентов, что составило 1,5% [1]. L. Cozzaglio et al. в мультицентровом исследовании сообщают о средней частоте несостоятельности культи ДПК у 2,29% в зависимости от центра (205 пациентов из 8268) [2]. В ретроспективном анализе серии из 562 пациентов с раком желудка М.Ф. Ramos et al. выявили частоту возникновения недостаточности культи ДПК у 2,7% (15 пациентов) [3]. М. Zizzo et al. в дискуссии систематического литературного обзора приводят данные о частоте несостоятельности от 1,6 до 5% [4].

В разных источниках значительно отличаются данные о смертности, так, у В.И. Али et al. смертельных случаев не было, у L. Cozzaglio et al., М.Ф. Ramos et al. и М. Zizzo et al. смертность составила 28%, 40% и 18,7% соответственно [1, 2, 3, 4]. Следует еще раз отметить, что эти данные отображают проблему несостоятельности культи ДПК после резекций желудка и гастрэктомий, предпринятых при раке.

В то же время Y.K. Vashist et al. сообщают, что частота недостаточности культи после резекций желудка по поводу пенетрирующей дуоденальной язвы составила 29%, а смертность — 10,5% [5]. Таковую разницу показателей объясняет состояние двенадцатиперстной кишки при этих двух патологиях: при раке она практически не изменена, а при язве часто значительно деформирована, содержит несколько язв, плотно фиксирована пенетрирующей язвой к головке двенадцатиперстной кишки или гепатодуоденальной связке, что создает значительные технические трудности для наложения даже первого ряда швов.

С целью профилактики несостоятельности культи ДПК предложено множество способов, таких, как метод «капошона» по Ниссену, метод «манжетки» по Сапожкову, метод «улитки» по Юдину, метод Финстерера-Бенкрофта-Пленка. В публикациях наиболее часто упоминаются метод Ниссена и метод мукозэктомии антрального отдела желудка до луковицы ДПК по Бенкрофту

(«резекция «на выключение» по Шалимову-Кекало» в русскоязычной литературе) [6, 7]. Полная невозможность закрытия культи ДПК вынуждает формировать внешний дуоденальный свищ (дуоденостому) на дренажной трубке.

В доступных публикациях влияние способа закрытия культи после резекции желудка по поводу язвенной болезни на вероятность возникновения ее несостоятельности не описано. Так, J.M. Burch et al. после обобщения результатов лечения 200 пациентов просто сообщает об отсутствии случаев несостоятельности культи после закрытия её по Бенкрофту и Ниссену, после классического закрытия несостоятельность развилась у 2,5% пациентов, и после дуоденостомии «на трубке» — у 33,3% (3 пациента из 9) [7].

Доказанными прогностическими факторами несостоятельности культи ДПК после резекций по поводу рака желудка являются возраст пациента и наличие сопутствующих заболеваний, но не способ зашивания культи [3].

Совершенно отличным направлением в профилактике несостоятельности является завершение операции по способу Бильрот-I с наложением терминолатерального гастродуоденоанастомоза [6].

Осложнениями несостоятельности культи ДПК становятся перитонит, абсцесс брюшной полости, внутрибрюшное кровотечение, инфекция абдоминальной раны, сепсис, легочно-плевральные осложнения.

Современное лечение несостоятельности культи ДПК можно разделить на несколько групп:

- а) консервативное;
- б) чрескожное:
  - чреспеченочное отведение желчи;
  - дренирование скоплений в брюшной полости;
  - дуоденостомия;
- в) хирургическое [4].

Консервативное лечение предусматривает прекращение перорального приема пищи (в случае если он увеличивает количество выделений через дуоденальный свищ), антибиотикотерапию, нутритивную поддержку (в основном путем полного парентерального питания), октреотид при высокодебитных дуоденальных свищах. Консервативное лечение применяется у пациентов с отсутствием признаков сепсиса, гемодинамически стабильных и, соответственно, сопровождается практически полным отсутствием летальности [4].

Эффективность чрескожных методов лечения составляет 91%, по данным систематического литературного обзора M. Zizzo et al., причем время до излечения у таких пациентов составило  $31,2 \pm 19,7$  [4].

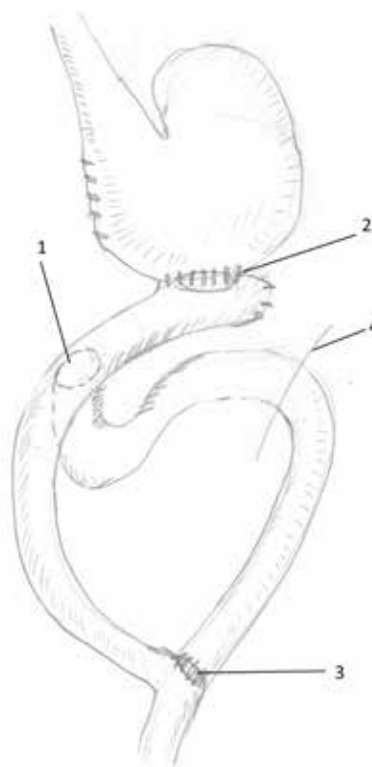
Хирургическое лечение применяют у пациентов с признаками сепсиса или гемодинамически нестабильных. Необходимость в хирургическом лечении, по данным систематического обзора, возникла у 53% пациентов [4]. Санация и дренирование брюшной полости были выполнены у всех пациентов. Разные авторы использовали зашивание культи ДПК, повторное прошивание ее степлером, дуоденостомию на трубке, внешнее дренирование холедоха, холедохоеюностомию, пластику отверстия в ДПК лоскутом прямой мышцы живота на ножке или стенкой свободной петли тонкой кишки без создания анастомоза (т.н. «serosal patch»). Эффективность хирургических методов лечения составила 71,5%. Летальность по данным разных авторов, была от 9% до 36%. Среднее время, необходимое для излечения, составило  $28,5 \pm 63$  дня [4].

Следует отметить разницу в количестве публикаций, посвященных недостаточности культи двенадцатиперстной кишки после операций по поводу рака желудка и по поводу язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Подавляющее их большинство относятся к онкологической практике. В базах данных PubMed и GoogleScholar не удалось найти ни одного систематического обзора по проблеме недостаточности культи после операций по поводу язвенной болезни. Небольшое количество работ представляют собой сообщения о клинических случаях или когортные исследования.

Рассматривая способы профилактики несостоятельности культи ДПК при выполнении резекции желудка по поводу язвенной болезни, а также способы её хирургического лечения, хотелось бы отдельно вспомнить еще один такой метод, который незаслуженно, на наш взгляд, не нашел достаточного отображения как в периодических публикациях, так и в руководствах и монографиях.

Это способ восстановления пассажа пищи по желудочно-кишечному тракту (ЖКТ) после дистальной резекции желудка, при котором используют петлю тонкой кишки, изолированную по Ру, на которой сначала накладывают гастроэюноанастомоз по типу «конец-в-конец» или «бок-в-бок», а потом дуоденоэюноанастомоз «конец культи ДПК в бок петли по Ру» (рис. 1).

Onur Kutlu et al. в статье упоминают такой способ закрытия «трудной культи» ДПК, ссылаясь на работу R.A. Cukingnan Jr, A.T. Culliford,



**Рис. 1. Гастроэюнодуоденостомия. 1 – дуоденоэюноанастомоз; 2 – гастроэюноанастомоз; 3 – эюноэюноанастомоз по Ру; 4 – связка Трейца.**

M.H. Worth Jr. за 1975 год [8]. Работа представляет собой сообщение о клиническом случае, причем операция выполнена по поводу несостоятельности культи после травмы ДПК [9].

Об этой же технике упоминает Y.K. Vashist, сообщая, что дуоденоэюностомия по сравнению с «классическим» закрытием культи уменьшила достоверно количество несостоятельности с 29 до 14,5% и летальность с 16,1 до 4,8% [5].

В статье R.S. Chung, L. DenBesten за 1976 год также сообщается об одном клиническом случае применения этого способа при постбульбарной язве двенадцатиперстной кишки [10]. В русскоязычной литературе этот способ подробно описан С.В. Тарасенко с соавт., где они успешно используют его не только при «трудной» культе ДПК, но и при юкстапапиллярных язвах и сопутствующем дуоденостазе [6].

Следует отметить, что этот способ даже не имеет устоявшегося названия, которое бы позволяло четко отличить его от других. Встречаются термины «гастроэюнодуоденостомия», «дуоденоэюностомия», «гастроэюнодуоденопластика» (не путать с операцией Henley, где используют тонкокишечную вставку на мезентериальной ножке), «декомпрессионная дуоденоэюностомия» (по Тарасенко С.В. с соавт.), что значительно затрудняет поиск в Интернете.

Систематических обзоров или метаанализов про этот способ восстановления пассажа пищи по пищеварительному тракту после резекций желудка по поводу ЯБ найти не удалось.

**Цель.** Оценить клиническую эффективность использования гастроэюнодуоденостомии для закрытия «трудной» или несостоятельной культи двенадцатиперстной кишки после резекции желудка.

### Материал и методы

Представляем наш опыт выполнения гастроэюнодуоденостомии на изолированной по Ру петле тонкой кишки после дистальной резекции желудка по поводу язвенной болезни у 5 последовательно оперированных пациентов за период 2018-2019 год. Все пациенты были мужчинами в возрасте от 51 до 68 лет. Оперативные вмешательства выполнены в ургентном порядке по поводу острых осложнений язвенной болезни ДПК. У одного пациента наблюдали комбинацию нескольких язвенных осложнений: перфорацию и язвы желудка и язвы ДПК, кровотечение из язвы желудка, синдром стеноза выхода из желудка в ст. декомпенсации. У 3 пациентов гастроэюнодуоденостомия была выполнена во время релапаротомии после предшествующей операции, а у 2 – первично, ввиду невозможности иного закрытия культи двенадцатиперстной кишки.

### Результаты

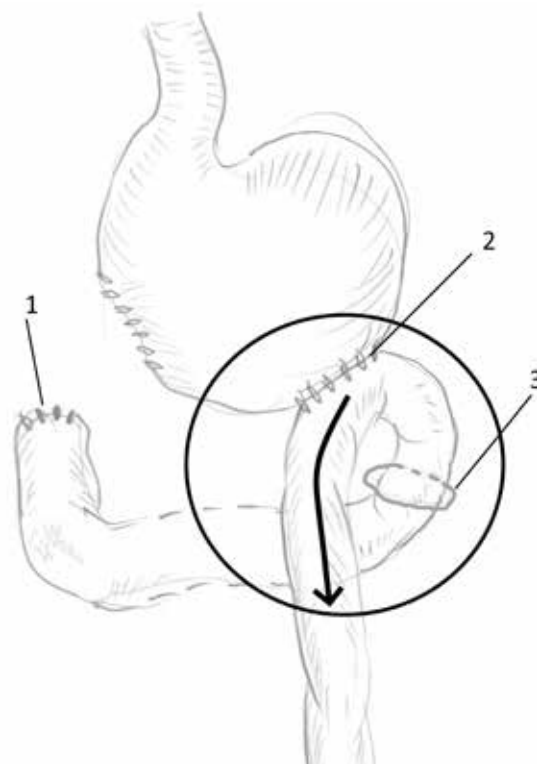
**Пациент 1.** Возраст – 68 лет. Поступил в хирургическое отделение районной больницы (РБ) через сутки после появления жалоб на интенсивную боль в животе. При обследовании установлена перфорация язвы, в связи с чем было предпринято хирургическое вмешательство в день поступления. Интраоперационно установлено наличие язвы малой кривизны желудка на расстоянии около 6-8 см от привратника с распространением на переднюю стенку антрального отдела. Диаметр перфорации – до 4 см, края язвы каллезные, присутствовал значительный периульцерозный отек тканей. В верхнем этаже брюшной полости присутствовал мутный серозный экссудат и частички пищи. Выполнена тампонада перфорации лоскутом большого сальника. Лоскут частично погружен в просвет желудка, фиксирован к краям перфорации отдельными узловыми серозно-мышечными швами. На 2-й день послеоперационного периода состояние пациента ухудшилось, появились боли в животе, по дренажу из малого таза начала выделяться желчь.

Вызван дежурный хирург Закарпатского территориального центра экстренной медицинской помощи и медицины катастроф (ЗТЦ). Выполнена ургентная релапаротомия. Интраоперационно диагностирована несостоятельность зашивания перфорации, признаки разлитого фибринозно-желчного перитонита. Выполнена дистальная резекция 2/3 желудка по Бильрот-II в модификации Нойбера-Малхасяна.

При этом способе линию пересечения желудка зашивают наглухо, рассекают связку Трейца, формируют ультракороткую петлю из начального отдела тощей кишки и анастомозируют ее ретроколярно по типу «бок в бок» с большой кривизной культи желудка, при этом петля тощей кишки развернута изоперистальтически по отношению к перистальтике желудка (рис. 2).

На 3-й день послеоперационного периода состояние пациента вновь ухудшилось, выявлено подтекание желчи по дренажам и через центральную рану. Выполнена релапаротомия в ургентном порядке. Интраоперационно диагностирована несостоятельность швов культи двенадцатиперстной кишки, разлитой фибринозно-желчный перитонит. Принято решение

**Рис. 2.** Способ реконструкции пищеварительного тракта после дистальной резекции желудка по Нойберу-Малхасяну (кругом выделена ультракороткая изоперистальтическая петля тонкой кишки, стрелкой указано направление перистальтики). 1 – культа двенадцатиперстной кишки; 2 – гастроэюноанастомоз; 3 – рассеченная связка Трейца.



о формировании дуоденостомы на трубке. Однако фиксированная культя ДПК зияла, ее края были выражено инфильтрированными, в связи с чем их сближение вокруг трубки было невозможным. Ранее наложенный гастроэюноанастомоз разъединили, отверстие в стенке тонкой кишки зашили однорядным швом атрауматикой. Выполнили гастроэюнодуоденостомию на Ру-петле тонкой кишки. При этом и гастроэюноанастомоз, и дуоденоэюноанастомоз накладывали однорядными и узловыми швами атрауматическим рассасывающимся шовным материалом с целью предотвращения ишемии отечной слизистой. Анастомоз старались накладывать, прецизионно сопоставляя края слизистых оболочек по краям разреза.

Послеоперационный период протекал тяжело, осложнился инфекцией в послеоперационной ране, однако с явной позитивной динамикой. Через 2 недели после операции переведен в терапевтическое отделение в связи с обострением сопутствующей кардиальной патологии. Также среди сопутствующих заболеваний у пациента присутствовал тетрапарез после перенесенной 30 лет назад спинальной травмы.

Дренажи из брюшной полости постепенно были удалены, пассаж по ЖКТ восстановился, пациент принимал пищу, болей, изжоги и диспептических явлений не отмечал. Послеоперационная рана медленно гранулировала и заживала вторичным натяжением. На 27-й день послеоперационного периода пациент умер. Причина смерти — ишемическая болезнь сердца и прогрессирование застойной сердечной недостаточности. Вскрытие не проводили из-за категорического отказа родственников.

**Пациент 2.** Возраст — 51 год. Госпитализирован в urgentном порядке в хирургическое отделение РБ. В анамнезе: был госпитализирован в это же отделение месяц назад с клиникой кровотечения из верхних отделов пищеварительного тракта. На фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) диагностировали язву ДПК с кровотечением 2с по классификации J.N. Forrest (F2c). Проводилось консервативное лечение, был выписан в удовлетворительном состоянии с концентрацией гемоглобина 90 г/л. Через 14 дней дома возникли обильная рвота кровью и черный дегтеобразный стул. На ФЭГДС диагностировали субциркулярную язву задней стенки ДПК с кровотечением F1b. Выполнили эндоскопическую электрокоагуляцию места кровотечения. Через 5 часов возник рецидив кровотечения с падением уровня гемоглобина до 39 г/л. Вызван дежурный хирург ЗТЦ. Принято решение прибегнуть к операции. Выполнена лапаротомия. При ревизии — боль-

шая субциркулярная язва двенадцатиперстной кишки, расположенная ниже луковицы ДПК, фактически в нисходящей ветви ДПК. Язва пенетрировала в головку поджелудочной железы. Двенадцатиперстная кишка пересечена по передней стенке сразу за привратником с максимальным сохранением ее длины, задняя стенка пересечена по краю язвы. В дне язвы ближе к верхнему контуру, видна стенка сосуда с отверстием, прикрытым тромбом. Сосуд трижды прошит рассасывающимся атрауматическим шовным материалом выше и ниже отверстия, тромб удален — кровотечения нет. Слизистая оболочка по задней стенке ДПК отсутствует, край культи представлен кратером язвы. В связи с низким расположением язвы мобилизация задней стенки для формирования культи представлялась опасной из-за с риска повреждения общего желчного протока или большого сосочка ДПК. Желудок мобилизован и пересечен на уровне дистальных 2/3. Наложена гастроэюнодуоденостомия на выключенной по Ру петле тонкой кишки. Эюнодуоденоанастомоз наложен однорядным швом атрауматическим рассасывающимся шовным материалом. По задней стенке ДПК швы наложены по краю язвенного кратера. Послеоперационный период протекал относительно гладко. На 10-й день после операции возникла иррегулярная фебрильная гипертермия. Диагностировали двухсторонний тромбоз илеофemorального сегмента глубоких вен нижних конечностей, по поводу чего проводилось консервативное лечение с использованием низкомолекулярного гепарина с переходом на непрямые антикоагулянты. Выписан в удовлетворительном состоянии на 20-й день после операции.

**Пациент 3.** Возраст — 52 года. Госпитализирован в хирургическое отделение РБ с признаками желудочно-кишечного кровотечения. Выполнена экстренная ФЭГДС, при которой диагностирована язва задней стенки луковицы ДПК по верхнему контуру с кровотечением F1b. Была выполнена эндоскопическая электрокоагуляция язвы, однако через несколько часов наступил рецидив кровотечения. В экстренном порядке была выполнена операция. При ревизии выявлена язва передней стенки луковицы ДПК по ее нижнему контуру, которая была расценена как источник кровотечения. Язва по передней стенке ДПК была иссечена, наложен гастродуоденоанастомоз по Джабулею. Через неделю пребывания в стационаре у пациента развилась клиника рецидива кровотечения из верхних отделов ЖКТ. Вызван дежурный хирург ЗТЦ. Принято решение прибегнуть к операции. Выполнена лапаротомия.



Гастродуоденоанастомоз разъединен путем снятия швов с передней и задней его губы. По задней стенке ДПК пересечена на 5 мм ниже привратника, при этом по передней стенке культи ДПК от предшествующего анастомоза образовался обширный дефект по типу тангенциального повреждения. По задней стенке луковицы ДПК по верхнему контуру выявили язву до 6-8 мм, прикрытую тромбом. После снятия тромба из язвы открылось профузное кровотечение. Язва дважды прошита восьмьюобразными швами атравматикой, кровотечение остановлено. Язва экстерриторизирована из просвета луковицы ДПК. В связи с большим тангенциальным дефектом передней стенки культи ДПК стандартный способ ее зашивания не представлялся возможным. Наложена гастроеюнодуоденостомия на выключенной по Ру петле тонкой кишки. Еюнодуоденоанастомоз наложен однорядным швом атравматическим рассасывающимся шовным материалом. Послеоперационный период протекал гладко. В удовлетворительном состоянии больной выписан на 10-й день после операции.

**Пациент 4.** Возраст — 55 лет. Госпитализирован в urgentном порядке в хирургическое отделение РБ с сильными болями в животе и рвотой типа «кофейной гущи», которые наступили за 4 часа до госпитализации. В анамнезе установлено, что на протяжении более 15 лет болеет язвенной болезнью ДПК. Наличие язвы подтверждено на ФЭГДС неоднократно. Однако систематически не лечился, не придерживался рекомендаций врачей. При обследовании на рентгенографии брюшной полости свободного газа и уровней жидкости в кишечнике не выявлено. Решено выполнить эндоскопию для верификации источника кровотечения. При эндоскопии обнаружено, что желудок значительно увеличен в размерах, перерастянут, содержит большое количество бурой жидкости, частиц пищи и сгустков крови. Пилорический отдел рубцово деформирован и непроходим для аппарата, по малой кривизне высоко в кардиальном отделе находится язва, прикрытая тромбом. Также диагностирован язвенный дефект до 5-6 мм в средней трети пищевода с отчетливыми валикообразными краями. После ФЭГДС боль в животе усилилась. На повторной рентгенограмме брюшной полости обнаружен воздух под куполами диафрагмы. Вызван хирург ЗТЦ, предпринята экстренная операция. После лапаротомии выявлена перфорация язвы желудка по малой кривизне в области эзофагокардиального перехода. Желудок значительно перерастянут, стенки его гипертрофированы, что свидетельствовало о стенозе выхода в ст.

декомпенсации. Пилорический отдел рубцово изменен в виде тяжа до 5-6 мм в диаметре. Также диагностирована перфорация постбульбарной язвы двенадцатиперстной кишки в забрюшинное пространство — вокруг нисходящей части забрюшинно выявлено скопление желчи до 100 мл.

Содержимое желудка эвакуировали через толстый зонд. Желудок мобилизован по большой кривизне от луковицы ДПК до угла Гиса. Левая желудочная артерия перевязана и пересечена у места отхождения от чревного ствола, после чего парциально пересечен малый сальник до гепатодуоденальной связки. Язва малой кривизны экономно иссечена, дефект зашит двухрядными узловыми швами атравматикой. Мобилизован абдоминальный отдел пищевода. Выполнена фундопликация по Ниссену на толстом зонде в пищеводе. Манжетка фундопликации надежно укрыла зашитое отверстие после иссечения язвы. Также манжетка была фиксирована отдельными швами к ножке диафрагмы. Ниже манжетки по малой кривизне и на уровне нижнего полюса селезенки по большой желудок пересечен.

После мобилизации ДПК по Кохеру выявлена постбульбарная язва ДПК больших размеров с пенетрацией в забрюшинное пространство. Вследствие перфорации язвы луковица ДПК оказалась фактически отделена от постбульбарного отдела — сохранился небольшой мостик тканей по верхнему контуру. Мостик тканей пересечен, после чего дистальную часть желудка удалили. При ревизии по медиальной стенке культи ДПК на расстоянии 2-3 мм от края язвы находился большой дуоденальный сосок — язва юкстапиллярная. Мобилизовали по Ру петлю тонкой кишки, после чего наложили гастроеюноанастомоз по большой кривизне культи желудка и дуоденоюноанастомоз «конец культи ДПК в бок петли тонкой кишки». С целью предотвращения захвата в шов большого сосочка ДПК часть швов задней губы дуоденоюноанастомоза наложена за край кратера пенетрирующей язвы. Шов однорядный с использованием атравматического шовного материала 3/0. Послеоперационное течение гладкое. Наряду со стандартным лечением на протяжении 7 дней пациент получал октрестатин по 100 мкг подкожно 3 раза в день. Выписан в удовлетворительном состоянии через 20 дней после операции. Через месяц после операции госпитализирован повторно с явлениями тяжелой дисфагии. Рентгенологически и эндоскопически диагностировали рубцовую стриктуру пищевода III ст. на месте предшествующей язвы. Пациент находится в процессе лечения бужиро-

ванием пищевода — с позитивной динамикой, может принимать пищу.

**Пациент 5.** Возраст — 60 лет. Был госпитализирован в хирургическое отделение РБ с перфоративной язвой луковицы двенадцатиперстной кишки. Во время операции выполнено иссечение язвы по Джадду. На 3-й день послеоперационного периода появилось подтекание желчи по дренажам из подпеченочного пространства и малого таза. Вызван хирург ЗТЦ, предпринята операция. Интраоперационно выявлена несостоятельность швов передней стенки луковицы ДПК. Также при ревизии связки Трейца выявлена значительная деформация терминального отдела двенадцатиперстной кишки и начального отдела тонкой кишки, что обусловило дуоденостаз. Связку Трейца рассекли с мобилизацией забрюшинного отдела двенадцатиперстной кишки и расправлением начального отдела тощей.

Сняты швы с передней стенки ДПК, ДПК мобилизована по задней стенке ниже привратника и пересечена, после чего образовалась культура ДПК с тангенциальным дефектом по передней стенке, что делало традиционное ее ушивание невозможным. Желудок резецирован на границе 2/3.

Непрерывность ЖКТ восстановили путем поочередного создания гастроюно- и дуоденоюноанастомоза с выключенной по Ру петель тонкой кишки. В связи с дефицитом тканей анастомоз между ДПК и Ру-петлей накладывали однорядными узловыми швами с использованием атравматического шовного материала.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Через месяц после операции пациент обследован. Жалоб не было, диспептических явлений не выявлено, прибавил в массе тела. Однако на ФЭГДС диагностировали пептическую язву гастроэнтероанастомоза. При этом дуоденоюноанастомоз проходим, без особенностей. Пациент прошел курс квадритерапии с целью эрадикации *H. pylori*, ежедневно принимает 40 мг пантопразола.

### Обсуждение

Исходя из данных литературы и собственного небольшого опыта можно утверждать, что единого универсального способа закрытия трудной культуры ДПК не существует. Классические способы закрытия трудной культуры по Ниссену, Сапожкову или Юдину, как и многие другие, были придуманы для язвы двенадцатиперстной кишки, пенетрирующей в головку поджелудочной железы, и в этой ситуации они хороши.

В то же время следует отметить, что поня-

тие современной «трудной культуры» претерпело значительные как смысловые, так и морфологические изменения. Трудная культура у хирургов XX века все же была на уровне луковицы ДПК с возможностью пластического использования передней её стенки. В эру применения ингибиторов протонной помпы не поддаются лечению только язвы с запредельно высокой агрессивностью кислотно-пептического фактора. Только они «выживают» при рутинном применении ингибиторов, и хирургам приходится оперировать пациентов практически исключительно с такими язвами. Поэтому современные «трудные язвы» — это язвы залуковичные, «низкие» (располагающиеся в нисходящем отделе ДПК) или юкстаапиллярные. При этом в большинстве случаев они являются субциркулярными, с вовлечением и передней стенки. Следует отметить, что эта тенденция также не отображена в публикациях.

По нашему мнению, использование при этом отслоения слизистой по Сапожкову приведет неминуемо к повреждению большого сосочка ДПК, а грубое прошивание за край низкой пенетрирующей язвы по Ниссену также неминуемо приведет к прошиванию интрапанкреатической части холедоха. Ушивание по Юдину часто не представляется возможным из-за отсутствия передней стенки.

Выполнение резекции «на выключение» по Бенкрофту технически просто и практически безопасно. Недостатком ее является невозможность ревизии источника кровотечения — хирург не может «заглянуть» в ДПК. При профузном кровотечении оставлять сосуды в дне язвы непрошитыми, уповая только на снижение кислотности, представляется чрезвычайно рискованным, что ограничивает применение такой резекции при кровотечениях.

Завершение резекции по способу Бильрот-I значительно снижает риск несостоятельности и может быть выполнено как с термино-терминальным, так и с термино-латеральным желудочно-дуоденальным анастомозом. Однако, в большинстве случаев такое завершение возможно за счет уменьшения объема резекции желудка до антрумэктомии или гемигастрэктомии, что является причиной рецидива язвенной болезни [6].

Избежать натяжения в области гастродуоденоанастомоза без ущерба для «радикальности» снижения кислотопродуцирующей функции желудка позволяет «ступенчатая» или «трубчатая» резекция желудка по Shoemaker-Оноприеву. При выполнении такой операции полностью до пищевода удаляется малая кривизна желудка, линия пересечения желудка располагается косо

таким образом, чтобы из большой кривизны можно было выкроить трубчатый трансплантат достаточной для анастомозирования с культей ДПК длины. Поскольку малая кривизна иссекается вместе с ветками блуждающего нерва, то уменьшение объема резекции кривизны большой является допустимым и не приведет к недостаточному снижению кислотопродукции [6]. В то же время ступенчатая резекция желудка, на наш взгляд, технически очень сложна. При изменении направления линии пересечения желудка необходимо иметь в своем распоряжении несколько степлеров, что не всегда доступно в ургентной ситуации.

Дуоденостомия на трубчатом дренаже по технике выполнения является наипростейшим решением. Однако, по мнению J.M. Burch, такой подход вовсе не предотвращает неконтролируемое поступление дуоденального содержимого в свободную брюшную полость [7]. K. Vlouhos et al. описывают клинический случай излечения пациента с недостаточностью культи ДПК после резекции желудка с помощью дуоденостомии на трубчатом дренаже и внешнего дренирования холедоха. При этом они установили аспирирующий дренаж возле культи ДПК и указали на количество отделяемого по нему до 500 мл на протяжении первых двух дней, до 100 мл — до 24-го дня после операции, прекращение выделений — на 44-й день после операции [11]. Такое большое количество отделяемого, конечно же, свидетельствует о негерметичности дуоденостомии «на трубке». Применение дренажей с аспирацией постоянного давления на протяжении такого длительного периода (44 дня) также ограничено в нашей клинической практике из-за их высокой стоимости.

X.Wu et al. сообщают о двенадцати успешных случаях излечения пациентов с недостаточностью культи ДПК с помощью дуоденостомии «на трубке» после операций по поводу кровоточивых язв двенадцатиперстной кишки [12].

Также очевидным есть тот факт, что дуоденостома, наложенная первично, до несостоятельности культи, будет более эффективной, нежели наложенная при несостоятельности швов культи «вторично». Так по данным B. Isik et al. при наложении дуоденостомы во время первичной операции с укреплением ее прядью сальника случаев недостаточности они не наблюдали, в то же время ее создание по поводу несостоятельности культи ДПК приводило к перитониту или скоплениям жидкости в подпеченочном пространстве и правом латеральном канале с частотой 3,2% [13].

Несомненно, еще более трудной становится культя ДПК при необходимости закрытия после

несостоятельности швов. Консервативное лечение может быть использовано при отсутствии перитонита или сепсиса. Описанные выше методы мини-инвазивного лечения привлекают своей эффективностью, однако все еще малодоступны. Так, крайне мало есть хирургов или радиологов, способных осуществить чрескожное чреспеченочное дренирование общего желчного протока у таких больных при отсутствии расширения последнего.

В то же время, помня о доказанной эффективности такого вмешательства, по нашему мнению, всем хирургам следует взять на вооружение желчную депривацию культи ДПК при ее несостоятельности. Такую депривацию при открытой лапаротомной операции можно обеспечить внешним дренированием общего желчного протока по Керу.

### Заключение

Оценивая опыт применения гастроэюнодуоденостомии на выключенной по Ру петле тонкой кишки, можно отметить такие ее позитивные стороны:

универсальность — возможность использования как при первично трудной культе, так и для лечения ее несостоятельности;

техническую простоту: хирург только пересекает и накладывает практически стандартные анастомозы без необходимости пластики, выкраиваний и т.д.;

применимость при пенетрирующих, «низких» и юкстапапиллярных язвах: так, пришивание тонкой кишки к культе возможно даже по кратеру язвы или по краю слизистой шириной 1 мм (с обязательным использованием атравматики);

применимость при отсутствии передней стенки ДПК: после предварительно наложенных гастродуоденоанастомозов по Финнею и Джабуле, после иссечения перфоративной язвы по Джалду;

пластические свойства: использование хорошо кровоснабжаемой петли тонкой кишки для закрытия дефекта ДПК с воспаленными краями после несостоятельности сродни пересадке кожного лоскута на раневой дефект на поверхности тела;

декомпрессия ДПК — при повышении давления в ДПК в результате скопления секретов, декомпрессия через анастомоз с тонкой кишкой, которая перистальтически сокращается в направлении «от ДПК», представляется очень вероятной;

редуоденизация пассажа пищи.

Любой абдоминальный, в т.ч. ургентный

хирург должен стремиться к расширению арсенала способов закрытия «трудной» культи ДПК в связи с отсутствием универсального.

### Финансирование

Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований Ужгородского национального университета.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

### Этические аспекты.

#### Одобрение комитета по этике

Исследование одобрено этическим комитетом медицинского факультета Ужгородского национального университета.

### Согласие

Все пациенты или их законные представители дали согласие на публикацию сообщения и размещение в интернете информации о характере заболевания, проведенном лечении и его результатах с научной и образовательной целями.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ali BI, Park CH, Song KY. Outcomes of non-operative treatment for duodenal stump leakage after gastrectomy in patients with gastric cancer. *J Gastric Cancer*. 2016 Mar;16(1):28-33. doi: 10.5230/jgc.2016.16.1.28
2. Cozzaglio L, Giovenzana M, Biffi R, Cobianchi L, Coniglio A, Framarini M, Gerard L, Gianotti L, Marchet A, Mazzaferro V, Morgagni P, Orsenigo E, Rauseri S, Romano F, Rosa F, Rosati R, Roviello F, Sacchi M, Morengi E, Quagliuolo V. Surgical management of duodenal stump fistula after elective gastrectomy for malignancy: an Italian retrospective multicenter study. *Gastric Cancer*. 2016 Jan;19(1):273-79. doi: 10.1007/s10120-014-0445-0
3. Ramos MFKP, Pereira MA, Barchi LC, Yagi OK, Dias AR, Szor DJ, Zilberstein B, Ribeiro-Júnior U, Cecconello I. Duodenal fistula: The most lethal surgical complication in a case series of radical gastrectomy. *Int J Surg*. 2018 May;53:366-70. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.03.082
4. Zizzo M, Ugoletti L, Manzini L, Castro Ruiz C, Nita GE, Zanelli M, De Marco L, Besutti G, Scalzone R, Sassatelli R, Annessi V, Manenti A, Pedrazzoli C. Management of duodenal stump fistula after gastrectomy for malignant disease: a systematic review of the literature. *BMC Surg*. 2019 May 28;19(1):55. doi: 10.1186/s12893-019-0520-x
5. Vashist YK, Yekebas EF, Gebauer F, Tachezy M, Bachmann K, Kunig A, Kutup A, Izicki JR. Management of the difficult duodenal stump in

- penetrating duodenal ulcer disease: a comparative analysis of duodenojejunostomy with "classical" stump closure (Nissen-Bsteh). *Langenbecks Arch Surg*. 2012 Dec;397(8):1243-49. doi: 10.1007/s00423-012-0990-0
6. Тарасенко СВ, Зайцев ОВ, Кочуков ВП, Копейкин АА, Натальский АА, Богомолов АЮ. Хирургия осложненной язвенной болезни: моногр [Электронный ресурс]. Москва, РФ: Проспект; 2015. 102 с. Режим доступа: <https://tucont.ru/efd/632802>
7. Burch JM, Cox CL, Feliciano DV, Richardson RJ, Martin RR. Management of the difficult duodenal stump. *Am J Surg*. 1991 Dec;162(6):522-26. doi: 10.1016/0002-9610(91)90102-j
8. Kutlu OC, Garcia S, Dissanaik S. The successful use of simple tube duodenostomy in large duodenal perforations from varied etiologies. *Int J Surg Case Rep*. 2013;4(3):279-82. doi: 10.1016/j.ijscr.2012.11.025
9. Cukingnan RA Jr, Culliford AT, Worth MH Jr. Surgical correction of a lateral duodenal fistula with the Roux-Y technique: report of a case. *J Trauma*. 1975 Jun;15(6):519-23. doi: 10.1097/00005373-197506000-00012
10. Chung RS, DenBesten L. Duodenojejunostomy in gastric operations for postbulbar duodenal ulcer. *Arch Surg*. 1976 Sep;111(9):955-57. doi: 10.1001/archsurg.1976.01360270027004
11. Blouhos K, Boulas KA, Konstantinidou A, Salpigktidis II, Katsaouni SP, Ioannidis K, Hatzigeorgiadis A. Early rupture of an ultralow duodenal stump after extended surgery for gastric cancer with duodenal invasion managed by tube duodenostomy and cholangiostomy. *Case Rep Surg*. 2013;2013:430295. doi: 10.1155/2013/430295
12. Wu X, Zen D, Xu S, Zhang L, Wang P. A modified surgical technique for the emergent treatment of giant ulcers concomitant with hemorrhage in the posterior wall of the duodenal bulb. *Am J Surg*. 2002 Jul;184(1):41-44. doi: 10.1016/s0002-9610(02)00889-9
13. Isik B, Yilmaz S, Kirimlioglu V, Sogutlu G, Yilmaz M, Katz D. A life-saving but inadequately discussed procedure: tube duodenostomy. Known and unknown aspects. *World J Surg*. 2007 Aug;31(8):1616-24; discussion 1625-6. doi: 10.1007/s00268-007-9114-3

### REFERENCES

1. Ali BI, Park CH, Song KY. Outcomes of non-operative treatment for duodenal stump leakage after gastrectomy in patients with gastric cancer. *J Gastric Cancer*. 2016 Mar;16(1):28-33. doi: 10.5230/jgc.2016.16.1.28
2. Cozzaglio L, Giovenzana M, Biffi R, Cobianchi L, Coniglio A, Framarini M, Gerard L, Gianotti L, Marchet A, Mazzaferro V, Morgagni P, Orsenigo E, Rauseri S, Romano F, Rosa F, Rosati R, Roviello F, Sacchi M, Morengi E, Quagliuolo V. Surgical management of duodenal stump fistula after elective gastrectomy for malignancy: an Italian retrospective multicenter study. *Gastric Cancer*. 2016 Jan;19(1):273-79. doi: 10.1007/s10120-014-0445-0
3. Ramos MFKP, Pereira MA, Barchi LC, Yagi OK, Dias AR, Szor DJ, Zilberstein B, Ribeiro-Júnior U, Cecconello I. Duodenal fistula: The most lethal surgical complication in a case series of radical gastrectomy. *Int J Surg*. 2018 May;53:366-70. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.03.082
4. Zizzo M, Ugoletti L, Manzini L, Castro Ruiz C,

- Nita GE, Zanelli M, De Marco L, Besutti G, Scalzone R, Sassatelli R, Annessi V, Manenti A, Pedrazzoli C. Management of duodenal stump fistula after gastrectomy for malignant disease: a systematic review of the literature. *BMC Surg.* 2019 May 28;19(1):55. doi: 10.1186/s12893-019-0520-x
5. Vashist YK, Yekebas EF, Gebauer F, Tachezy M, Bachmann K, Kunig A, Kutup A, Izbicki JR. Management of the difficult duodenal stump in penetrating duodenal ulcer disease: a comparative analysis of duodenojejunostomy with "classical" stump closure (Nissen-Bsteh). *Langenbecks Arch Surg.* 2012 Dec;397(8):1243-49. doi: 10.1007/s00423-012-0990-0
6. Tarasenko SV, Zaitsev OV, Kochukov VP, Kopeikin AA, Natal'skii AA, Bogomolov AIu. Khirurgiia oslozhnennoi iazvennoi bolezni: monogr [Elektronnyi resurs]. Moscow, RF: Prospekt; 2015. 102 p. Rezhim dostupa: <https://rucont.ru/efd/632802> (In Russ.)
7. Burch JM, Cox CL, Feliciano DV, Richardson RJ, Martin RR. Management of the difficult duodenal stump. *Am J Surg.* 1991 Dec;162(6):522-26. doi: 10.1016/0002-9610(91)90102-j
8. Kutlu OC, Garcia S, Dissanaik S. The successful use of simple tube duodenostomy in large duodenal perforations from varied etiologies. *Int J Surg Case Rep.* 2013;4(3):279-82. doi: 10.1016/j.ijscr.2012.11.025

#### Адрес для корреспонденции

88018, Украина,  
г. Ужгород, ул. Капушанская, д. 22,  
Ужгородский национальный университет,  
кафедра хирургических болезней,  
тел.: +380 (50) 950-95-84,  
e-mail: roff75@gmail.com,  
Румянцев Константин Евгеньевич

#### Сведения об авторах

Русин Василий Иванович, д.м.н., профессор, кафедра хирургических болезней, Ужгородский национальный университет, г. Ужгород, Украина. <https://orcid.org/0000-0001-5688-9951>

Румянцев Константин Евгеньевич, д.м.н., профессор, кафедра хирургических болезней, Ужгородский национальный университет, г. Ужгород, Украина. <https://orcid.org/0000-0002-8154-0601>

Русин Василий Васильевич, д.м.н., профессор, кафедры хирургических болезней, Ужгородский национальный университет, г. Ужгород, Украина. <https://orcid.org/0000-0002-0794-6777>

Машура Валерий Владимирович, к.м.н., ассистент, кафедра хирургических болезней, Ужгородский национальный университет, г. Ужгород, Украина. <https://orcid.org/0000-0001-9066-7228>

#### Информация о статье

Поступила 11 декабря 2019 г.  
Принята в печать 20 августа 2020 г.  
Доступна на сайте 1 сентября 2020 г.

9. Cukingnan RA Jr, Culliford AT, Worth MH Jr. Surgical correction of a lateral duodenal fistula with the Roux-Y technique: report of a case. *J Trauma.* 1975 Jun;15(6):519-23. doi: 10.1097/00005373-197506000-00012
10. Chung RS, DenBesten L. Duodenojejunostomy in gastric operations for postbulbar duodenal ulcer. *Arch Surg.* 1976 Sep;111(9):955-57. doi: 10.1001/archsurg.1976.01360270027004
11. Blouhos K, Boulas KA, Konstantinidou A, Salpigktidis II, Katsaouni SP, Ioannidis K, Hatzigeorgiadis A. Early rupture of an ultralow duodenal stump after extended surgery for gastric cancer with duodenal invasion managed by tube duodenostomy and cholangiostomy. *Case Rep Surg.* 2013;2013:430295. doi: 10.1155/2013/430295
12. Wu X, Zen D, Xu S, Zhang L, Wang P. A modified surgical technique for the emergent treatment of giant ulcers concomitant with hemorrhage in the posterior wall of the duodenal bulb. *Am J Surg.* 2002 Jul;184(1):41-44. doi: 10.1016/s0002-9610(02)00889-9
13. Isik B, Yilmaz S, Kirimlioglu V, Sogutlu G, Yilmaz M, Katz D. A life-saving but inadequately discussed procedure: tube duodenostomy. Known and unknown aspects. *World J Surg.* 2007 Aug;31(8):1616-24; discussion 1625-6. doi: 10.1007/s00268-007-9114-3

#### Address for correspondence

88018, Ukraine,  
Uzhhorod,  
Kapushanskaya str., 22,  
Uzhhorod National University,  
The Department of Surgical Diseases.  
Tel. +380 (50) 950-95-84,  
e-mail: roff75@gmail.com,  
Rumiantsev Kostiantyn E.

#### Information about the authors

Rusyn Vasyl I., MD, Professor of the Department of Surgical Diseases, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0001-5688-9951>

Rumiantsev Kostiantyn E., MD, Professor of the Department of Surgical Diseases, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-8154-0601>

Rusyn Vasyl V., MD, Professor of the Department of Surgical Diseases, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0002-0794-6777>

Mashura Valerii V., PhD, Assistant of the Department of Surgical Diseases, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine. <https://orcid.org/0000-0001-9066-7228>

#### Article history

Arrived: 11 December 2019  
Accepted for publication: 20 August 2020  
Available online: 1 September 2020

## ОЛЕГУ ОЛЕГОВИЧУ РУММО 50 ЛЕТ

26 июля 2020 года исполнилось 50 лет Олегу Олеговичу Руммо — одному из ведущих хирургов Республики Беларусь, члену-корреспонденту Национальной академии наук Беларуси, доктору медицинских наук, профессору, директору ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии».

О.О. Руммо родился в г. Слуцке, Минской области в семье врачей.

После окончания с золотой медалью средней школы № 7 г. Слуцка он поступил в Минский медицинский институт, который окончил с отличием в 1993 году и был направлен в клиническую ординатуру по специальности «Хирургия», после обучения в которой поступил на работу врачом-хирургом в городскую клиническую больницу № 9 г. Минска.

В это же время он стал заниматься и научной деятельностью. В рамках научной проблематики 2-й кафедры хирургических болезней Минского медицинского института, в 1999 году под руководством проф. В.В. Кирковского О.О. Руммо защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Коррекция интраинтестинального статуса в условиях раздельной декомпрессии тонкой кишки при кишечной непроходимости различного генеза», после чего трудился старшим научным сотрудником, заведующим лабораторией гемо- и лимфосорбции Центральной научно-исследовательской лаборатории Белорусского государственного медицинского университета, ассистентом 2-й кафедры хирургических болезней Белорусского государственного медицинского университета.

Природный дар организатора в сочетании с приобретенным опытом клинической практики, научно-исследовательской и преподавательской работ позволили О.О. Руммо в короткое время стать лидером хирургического коллектива городской клинической больницы № 9 г. Минска. В 2005 году в 35-летнем возрасте он возглавил хирургическую службу этого на тот момент крупнейшего на в стране многопрофильного лечебного учреждения. По инициативе молодого руководителя был взят курс на внедрение в практику высокотехнологичной хирургической помощи и, в первую очередь, органной трансплантации



в расчете на то, что эта отрасль станет своеобразным локомотивом для всей клинической медицины страны.

Результаты не заставили долго ждать: О.О. Руммо сумел собрать вокруг себя коллектив единомышленников-энтузиастов и, не дожидаясь окончания ремонта и переоснащения учреждения, поставленного на плановый ремонт, 2 апреля 2008 года выполнил первую в стране трансплантацию печени, а 13 апреля и вторую. Эти операции послужили началом для создания нового направления в медицине суверенной Беларуси — клинической трансплантологии. Благодаря

усилиям и организационному таланту юбиляра за рекордно короткие сроки была создана сложная многоуровневая система оказания помощи взрослым и детям, нуждающимся в трансплантации органов.

В настоящее время успехи белорусской трансплантологии широко известны не только среди специалистов и пациентов. Белорусские программы трансплантации органов приводят как пример эффективного и рационального вложения государственных средств в проекты, имеющие важнейшее социальное значение.

Успешное начало и бурное развитие трансплантационной хирургии в многопрофильной городской больнице привело к необходимости реструктуризации учреждения, в связи с чем в 2010 году в 9-й городской клинической больнице на функциональной основе был выделен РНПЦ трансплантации органов и тканей, а О.О. Руммо был назначен его руководителем. С 2018 года он возглавляет ГУ «Минский НЦП хирургии, трансплантологии и гематологии», преобразованный из 9-й городской клинической больницы г. Минска.

В 2012 году, не прекращая практической деятельности, Олег Олегович успешно защитил докторскую диссертацию (научный консультант проф. Кирковский В.В.). Степень доктора медицинских наук была присуждена ему за установление закономерностей развития энтеральной недостаточности при осложнениях, связанных с трансплантацией печени, разработку и внедрение в лечебную практику методик

локальной гипотермии поджелудочной железы, коррекции кишечной недостаточности и раннего энтерального питания после ортотопической трансплантации печени.

В 2015 году О.О. Руммо было присвоено звание профессора.

Раннее прохождение важнейших этапов профессиональной карьеры, достигнутые успехи и тесная связь с лидерами постсоветского и мирового трансплантологического сообщества сделали О.О. Руммо одним из ведущих и самых ярких представителей современной белорусской хирургии и клинической трансплантологии. Укреплению престижа отечественного здравоохранения и авторитета О.О. Руммо как руководителя учреждения, хирурга и трансплантолога способствовали успешные операции по трансплантации печени у взрослых и детей впервые выполненные бригадами белорусских врачей в братских республиках – Республиках Казахстане и Армении. Также имела международный резонанс успешная трансплантация печени, выполненная коллективом специалистов под началом О.О. Руммо государственному деятелю Израиля М. Догану.

Целеустремленность и работоспособность О.О. Руммо как главного внештатного специалиста-трансплантолога Минздрава РБ способствовали дальнейшему развитию и совершенствованию системы органного донорства, открытию регионарных программ трансплантации почки в областях республики, внедрению в практику операции трансплантации легких, комбинированных операций по пересадке поджелудочной железы и почки, печени и почки, резекционной хирургии печени.

В 2018 году О.О. Руммо был назначен на должность главного хирурга Минздрава и со свойственной ему энергией и решительностью принялся за дело: накопившиеся проблемы, затрудняющие развитие хирургической службы страны и давно требующие решения, сегодня в центре его внимания и интересов.

Заслуги О.О. Руммо отмечены рядом правительственных наград Республики Беларусь: он заслуженный врач Республики Беларусь (2011), награжден знаком «Отличник здравоохранения Республики Беларусь», орденами Почета (2008), святителя Кирилла Туровского II степени (2011) и Креста преподобной Евфросинии Полоцкой (2012).

В 2008 году ему присвоено почетное звание «Минчанин года», а за работу «Разработка и внедрение технологий трансплантации органов у детей и взрослых» в 2016 году О.О. Руммо вместе с соавторами удостоен Государственной премии Республики Беларусь. Олег Олегович

известен и как государственный деятель: с 2016 года он является членом Совета Республики Национального собрания Республики Беларусь, членом Комитета по Государственным премиям Республики Беларусь и комиссии по вопросам государственно-технической политики при Совете Министров Республики Беларусь.

Под руководством О.О. Руммо были защищены 2 докторские и 2 кандидатские диссертации. Результаты его научных исследований отражены более чем в 400 печатных работах. В 2017 году О.О. Руммо избран членом-корреспондентом НАН Республики Беларусь и в настоящее время является председателем Ученого медицинского совета Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Он также является почетным профессором Национального научного центра хирургии им. А. Н. Сызганова (Казахстан, 2012). Кроме того, Олег Олегович награжден медалью Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова «За заслуги в развитии медицины». Олег Олегович избран вице-президентом ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ, членом редакционных советов ведущих профильных журналов РФ, Украины, Республики Казахстан.

Кроме наличия у юбиляра большого организаторского таланта, огромного врачебного опыта, ему свойственны доброжелательность, конкретность мышления, широкий кругозор. Олега Олеговича отличают выдержка, чувство собственного достоинства, требовательность и пунктуальность. Именно эти качества помогают ему успешно совмещать функции руководителя одного из ведущих медицинских учреждений республики, главного внештатного специалиста Минздрава, научно-педагогическую работу, деятельность народного избранника в законодательных органах власти и успешно отстаивать интересы службы и отрасли.

Олег Олегович является замечательным примером для молодежи как успешный, талантливый, образованный, целеустремленный человек, исповедующий спортивный образ жизни. У него очень хорошая и дружная семья.

Коллектив учреждения, возглавляемого О.О. Руммо, убежден в том, что, несмотря на все достижения, юбиляр только вступает в период своего творческого расцвета и ему еще много чего предстоит открыть, создать, выучить, вылечить.

**Сотрудники Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии, редколлегия журнала «Новости Хирургии» сердечно поздравляет Олега Олеговича с юбилеем, желает крепкого здоровья, неиссякаемой энергии и творческих успехов во врачебной, научной и педагогической деятельности.**

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Правила для авторов составлены в соответствии с «Рекомендациями по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах» сформулированными Международным комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE) (в обновленной редакции – декабрь 2016 года).

Журнал «Новости хирургии» принимает к рассмотрению работы по следующим специальностям: хирургия, кардиохирургия, травматология-ортопедия, нейрохирургия, онкология, урология, анестезиология-реаниматология, трансфузиология. К публикации принимаются полноразмерные оригинальные статьи, обзоры, описание случаев из практики, информация о научных форумах.

Направление в редакцию ранее опубликованных или принятых к печати в других изданиях работ не допускается.

### Подготовка рукописи

Рукопись статьи представляется на русском языке (для иностранных авторов возможно изложение материала на английском языке). Объем полноразмерной оригинальной статьи должен составлять не менее 0,35 авторского листа (14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие символы), что соответствует 8 страницам текста, напечатанного через 2 интервала между строками. Краткие сообщения – 5 страниц, обзор литературы – 15 страниц.

Рукопись должна включать следующие элементы: титульный лист; аннотацию; резюме, текст статьи, список использованной литературы.

**Титульная страница** должна содержать: полное название статьи; сокращенный вариант названия статьи; ключевые слова (5-7 ключевых слов), официальное название учреждений, в которых выполнялась работа; сведения об авторах; информацию о соблюдении этических норм при проведении исследований и подготовке рукописи; информацию об источнике финансирования или поддержке исследования в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов; декларацию об отсутствии конфликтов интересов; сведения о количестве страниц, рисунков и таблиц; адрес для корреспонденции. По желанию авторов может быть сформулирована благодарность организациям или конкретным лицам, оказавшим содействие при проведении исследования.

В начале титульного листа указываются инициалы и фамилии авторов, затем название статьи и учреждений, в которых выполнена работа. Фамилии и инициалы авторов, а также официальные названия учреждений приводятся на русском и английском языках. Англоязычное написание названия учреждения должно соответствовать приведенному на сайте <https://grid.ac>.

Название статьи должно быть максимально кратким, информативным и точно определять содержание статьи. Использование сокращений в названии не допускается. Сокращенный вариант названия статьи должен быть не более 40-45 знаков без пробелов. Ключевые слова (5-7 ключевых слов) приводятся в соответствии со списком Medical Subject Heading (Медицинские предметные рубрики), принятые в Index Medicus.

В сведениях об авторах указываются фамилии, имена, отчества авторов, ученые степени и звания, должности, место работы (название учреждения, кафедры, отдела) и личный идентификатор ORCID всех авторов. В случае отсутствия идентификатора ORCID каждый автор должен его получить, зарегистрировавшись на сайте <https://orcid.org/>.

ORCID – это международный реестр уникальных идентификаторов авторов, позволяющий однозначно идентифицировать личность ученого и корректно индексировать его в международных информационных базах. Фамилии, имена авторов на латинице приводятся в соответствии с идентификатором ORCID.

В информации о соблюдении этических норм указываются данные об одобрении исследований локальными этическими комитетами учреждений или о согласии пациентов представить описание его клинического случая в печати и интернете с научной и образовательной целью.

В адресе для корреспонденции приводятся рабочий почтовый индекс и адрес, названия учреждения и структурного подразделения, телефоны, электронный адрес того автора, с кем следует вести редакционную переписку. Адрес для корреспонденции публикуется вместе со статьей.

**Аннотация** (объем 300-600 знаков) должна демонстрировать научную новизну работы, ее отличительные особенности и достоинства.

**Резюме** оригинальной научной статьи, включающее разделы «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение», на русском и английском языках (230-250 слов) должно кратко излагать основное содержание статьи и быть пригодным для опубликования отдельно от статьи, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью в международных базах. Резюме других видов статей (обзоров, случаев из практики) могут не структурироваться, объем их должен составлять 150-200 слов. В аннотации и резюме рекомендуется избегать сокращений. Аннотации и резюме статей, ключевые слова на русском и английском языках, информация об авторах, а также библиографические списки размещаются на сайте журнала и отсылаются редакцией в электронные информационные базы для индексации.

В основной части полноразмерной оригинальной статьи должны быть выделены разделы: «Введение»,



«Материал и методы», «Статистика», «Результаты» «Обсуждение», «Заключение» или «Выводы». Структура основной части других видов статей определяется авторами, но обязательно должна иметь разделы «Введение» и «Заключение», при этом рекомендуется использовать подзаголовки для того, чтобы выделить содержание отдельных частей.

В разделе «Введение» оригинальной статьи должен быть дан краткий обзор литературы по данной проблеме, указаны не решенные ранее вопросы, сформулирована и обоснована цель работы и, если необходимо, указана ее связь с важными научными и практическими направлениями. Анализ источников, использованных при подготовке научной статьи, должен свидетельствовать о знании автором (авторами) статьи научных достижений в соответствующей области. Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

Раздел «Материал и методы» должен содержать детальную характеристику объектов исследований, описание использованных методов, оборудования, диагностических и лечебных технологий. На методики исследований должны быть представлены ссылки. В клинических исследованиях, в которых диагностические или лечебные методы не соответствуют стандартным процедурам, должна быть приведена информация об одобрении комитетом по этике учреждения, в котором выполнялась работа, и об их соответствии Хельсинкской декларации 1975 г. Запрещается в статьях размещать информацию, позволяющую идентифицировать личность пациента (упоминать фамилию и инициалы пациентов, регистрационный номер карты). Представляемые для публикации фотографии также не должны позволять установить личность пациента. Авторы должны информировать пациентов (родителей, опекунов) о возможной публикации материалов, освещающих особенности их заболеваний и примененных методов диагностики и лечения, о гарантиях обеспечения конфиденциальности при размещении их в печатных и электронных изданиях, а также о том, что они после публикации будут доступны в сети Интернет. При направлении статьи в редакцию авторы обязаны представить письменное информированное согласие пациента на распространение информации и сообщить об этом в статье. При описании экспериментов на животных авторы обязаны размещать в статье информацию о соответствии содержания и использования лабораторных животных при проведении исследования международным, национальным правилам или правилам по этическому обращению с животными учреждения, в котором выполнялась работа.

В разделе «Статистика» подробно описываются примененные методы статистического анализа.

Раздел «Результаты» должен подробно освещать содержание исследований и их результаты, которые следует отражать, максимально используя рисунки и таблицы. При необходимости раздел может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками).

В разделе «Обсуждение» полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

«Заключение» или «Выводы» должны быть четко сформулированными и в сжатом виде отражать основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения.

Стиль научный, статьи «Новости хирургии» предполагает изложение материала в безличной форме и отвечает всем общим характерным чертам: подчеркнутая логичность в изложении, объективность, понятнейшая точность, краткость.

В статье следует применять только общепринятые символы и сокращения. При необходимости их использования аббревиатуру в тексте следует расшифровывать при первом упоминании. Все величины выражаются в единицах Международной Системы (СИ). Применяются только международные непатентованные названия лекарственных средств.

При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программу Microsoft Word. Размеры полей: сверху – 2,5 см; снизу – 2,5 см; слева – 2 см; справа – 2 см. Рукопись печатается через два интервала с выделенными жирным заголовками и подзаголовками. Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

Таблицы должны быть представлены на отдельном листе, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо). В названиях таблиц не должно быть сокращений. Непосредственно в таблицах (в заголовках строк или столбцов) или в их названии указывается, какие статистические показатели приводятся. Большие таблицы должны свободно помещаться на листе формата А4 при его альбомной ориентации. Цифры в таблицах должны быть тщательно выверены. Место, где в тексте должна быть помещена таблица, отмечается квадратом на левом поле, в котором ставится номер таблицы. В тексте должна быть ссылка на таблицу.

Иллюстрации должны быть представлены отдельными файлами, формат рисунка может быть TIFF, JPEG, CDR; разрешение фотографии должно быть не менее 300 dpi, рисунков и диаграмм не менее 600 dpi. Диаграммы выполненные в приложении MS Excel, необходимо представлять в формате .xls и в виде рисунка, что позволит провести их доредакционную подготовку. Допустимое количество рисунков – 6, но они должны быть абсолютно необходимыми для изложения материалов исследования.

В подписи к рисунку указывается номер, название и приводятся пояснения цифр и других условных обозначений. Место рисунка в тексте отмечается квадратом на левом поле, в котором ставится его номер. Непосредственно в тексте должна быть ссылка на рисунок.

Список использованной литературы оформляется в соответствии с Vancouver style (стиль Ванкувера). Названия журналов сокращаются в соответствии с Index Medicus. Обязательно приводятся инициалы и фамилии всех авторов. Ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок (например: [1, 2]). В оригинальных статьях рекомендуется цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы – не более 50. В статье не допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями. Ссылки на тезисы и статьи в малотиражных региональных сборниках можно использовать только при крайней необходимости. Нецелесообразно ссылаться на учебные издания, т.к. в них излагаются общеизвестные факты. Ссылки на журнальные статьи должны содержать DOI (уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). К настоящему времени подавляющее большинство периодических изданий включены в систему CrossRef и присваивают издаваемым статьям цифровой идентификатор DOI. Наличие DOI статьи можно проверить на сайте <http://search.crossref.org/https://www.citethisforme.com>. Для этого нужно знать название статьи на английском языке. Поэтому не рекомендуется ссылаться на издания, которые не указывают переводы названий на английский язык. В случаях, если статья не имеет DOI, следует указать URL (адрес в сети Интернет места нахождения полного текста использованного литературного источника). Образцы библиографического описания литературных источников представлены на сайте журнала. Авторы несут полную ответственность за точность и полноту всех ссылок и точность цитирования первоисточников. Редакция с целью максимального снижения неполноты или неточности информации в приводимых пристатейных списках литературы проводит в обязательном порядке проверку всех ссылок.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена. Рукопись должна быть визирована всеми авторами. Это означает, что все авторы берут на себя ответственность за содержание публикации.

За правильность приведенных данных ответственность несут авторы. В исключительных случаях, для оценки достоверности результатов, редакция может запросить копии документов, подтверждающих представляемые материалы.

### Направление рукописи

Статьи принимаются редакцией при наличии направления учреждения и визы руководителя. В направлении следует указать, в рамках каких научных программ (планов) или финансируемых проектов выполнено исследование. При направлении статей, в которых содержатся результаты диссертационных исследований, редакция обязательно должна быть информирована об этом.

К рукописи прикладывают сопроводительное письмо (с подписью всех авторов), подтверждающее, что рукопись ранее нигде не публиковалась, в данный момент не находится в редакции какого-либо другого журнала и что авторы в случае публикации статьи предоставят авторское право издателю в соответствие с договором публичной оферты.

Авторы в письме обязаны гарантировать, что они не получали никаких вознаграждений ни в какой форме от фирм-производителей лекарственных препаратов, медицинского оборудования и материалов, в том числе конкурентов, способных оказать влияние на результаты работы. Авторы должны информировать о наличии спонсора и его роли в определении структуры исследования, в сборе, анализе и интерпретации данных в описании исследования, и в принятии решения о представлении текста для публикации. В случае необходимости авторы, по запросу редакции, обязаны представить дополнительную информацию, позволяющую редакции оценить влияние спонсоров на проведение исследования. В письме отражается участие каждого автора в создании статьи. **Образцы сопроводительных документов представлены на сайте журнала.**

К статье обязательно прикладывают ксерокопии авторских свидетельств, патентов, удостоверений на рацпредложение.

В редакцию материалы пересылаются по почте или электронной почте. В случае отправки по электронной почте направление учреждения и сопроводительное письмо должны быть отсканированы и присланы в формате JPEG.

Рукописи, не соответствующие правилам, редакцией не принимаются, о чем информируются авторы. Переписка с авторами осуществляется только по электронной почте.

### Порядок рецензирования и публикации

При поступлении в редакцию все рукописи проходят проверку на наличие заимствований с помощью программы «Антиплагиат». **В случае обнаружения некорректных заимствований редакция действует в соответствии с правилами СОРЕ.**

Рукописи статей рецензируются независимыми экспертами. Специалисты, осуществляющие рецензирование, назначаются редакционной коллегией журнала. Эксперты работают со статьей как с конфиденциальным материалом, строго соблюдая право автора на неразглашение до публикации содержащихся в статье сведений. Редакция в обязательном порядке высылает рецензии авторам рукописей в электронном или письменном виде без указания фамилии специалиста, проводившего рецензирование. Авторы име-

ют право указать в сопроводительном письме имена тех специалистов, кому, по их мнению, не следует направлять рукопись на рецензию в связи с возможным, как правило, профессиональным конфликтом интересов. Данная информация является строго конфиденциальной и принимается во внимание редакцией при организации рецензирования. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ. **По запросам экспертных советов редакция предоставляет копии рецензий в ВАК.**

Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Подготовленный к печати текст статьи, с внесенными редакцией правками, направляется авторам для одобрения в формате PDF по электронной почте. Авторские правки и подтверждение должны поступить в редакцию в течение 5 дней. По истечении указанного срока редакция будет считать, что авторы одобрили текст.

Статьи публикуются в порядке поступления, с учетом сроков доработки рукописей авторами после рецензирования. Научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве) при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым редакцией, публикуются вне очереди.

**Редакция не взимает плату за опубликование научных статей, в том числе и при внеочередной публикации рукописей аспирантов, докторантов, соискателей. Рекламные статьи, а также статьи, финансируемые фирмами-производителями и/или их дистрибьюторами, к рассмотрению не принимаются.**

Авторам отсылается электронная копия опубликованной статьи в формате PDF.

**Печатная версия журнала распространяется только через почтовые агентства по подписке.**

Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редколлегии.

---

---

## **УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!**

С подробным изложением пунктов «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанными Международным комитетом редакторов медицинских журналов, в частности этических вопросов, можно ознакомиться на сайте журнала, оригинальную версию (на английском языке) можно посмотреть на ресурсе [www.ICMJE.org](http://www.ICMJE.org).

*Редакция*

Журнал «Новости хирургии» включен в подписной каталог печатных средств массовой информации Республики Беларусь: индивидуальная подписка — индекс 00129, ведомственная подписка — индекс 001292.

Журнал «Новости хирургии» включен в каталоги Российской Федерации («Газеты и журналы» ОАО «Агентство Роспечать», ООО «Информнаука», ЗАО «МК-Периодика»); Украины (ГП «Пресса»); Молдовы (ГП «Пошта Молдовей»); Литвы (АО «Летуvas паштас»); Латвии (ООО «Подписное агенство PKS»); Германии («Kuchnerov STEUROBOOKS»), Болгарии (Фирма «INDEX»).

## **НОВОСТИ ХИРУРГИИ**

**Том 28, 4/2020**

Главный редактор А.Н. Косинец  
Компьютерный набор и верстка О.А. Сушко  
Корректор Т.Ю. Васильева

Подписано в печать 25.08.2020 г. Формат 60×84 1/8. Бумага типографская №2.  
Печать — ризография. Гарнитура «TimesDL». Усл. печ. л. 14,18.  
Уч.-изд. л. 15,25. Тираж 1000.  
Заказ №617.

**<http://www.surgery.by>**

Отпечатано с оригинала-макета в типографии  
УО «Витебский государственный медицинский университет».  
ЛП №02330/453 от 30.12.2013.  
Пр. Фрунзе, 27, 210023, г. Витебск

# Флебодиа 600

ДИОСМИН

В составе комплексной терапии при  
лимфовенозной недостаточности:



Отпускается без рецепта врача

- для уменьшения ощущения тяжести или усталости в ногах, боли
- дополнительное лечение при нарушении микроциркуляции
- симптоматическая терапия острого геморроя

Отпускается без рецепта врача.

Имеются противопоказания и побочные действия.

Препарат противопоказан в I триместре беременности и в период грудного вскармливания.

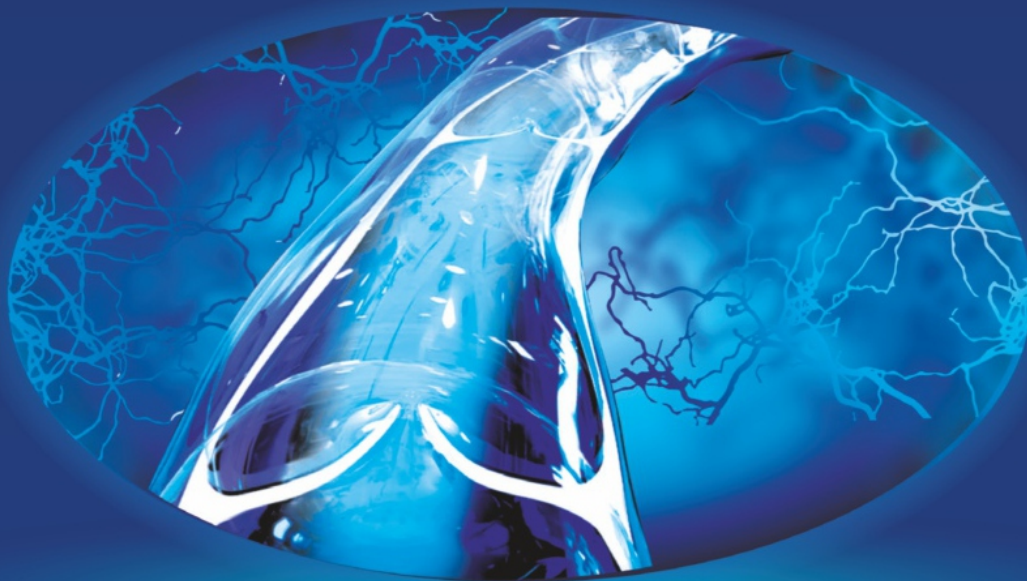
ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО. НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Лаборатории Иннотера,  
произведено Иннотера Шузи, Франция

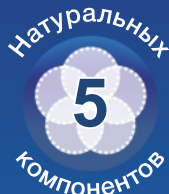
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ И ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

# ДЕТРАЛЕКС®

Доказанно действует  
на венозное воспаление – причину ХЗВ<sup>1</sup>



- Останавливает прогрессирование ХЗВ<sup>1,2</sup>
- На 30% эффективнее немикронизированных диосминов<sup>3</sup>



1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. Флебология №2, выпуск 2, 2013, том 7. 2. Yu. T. Tsoukanov - Great saphenous vein transitory reflux in patients with symptoms related to chronic venous disorders, but without visible signs (CVs), and its correction with MPFF treatment Phlebology vol 22: 2015;18-24. 3. Cospite M. Double blind study of the pharmacodynamic and clinical activities of 5682 SE in venous insufficiency. Advantages of the new micronized form. Int Angiol. 1989;8(suppl 4):61-65.

СОСТАВ\*: ДЕТРАЛЕКС 500 мг микронизированная очищенная флавоноидная фракция 500 мг: диосмин – 450 мг, флавоноиды эквивалентно гесперидину: 50 мг. ПОКАЗАНИЯ\*: лечение симптомов венолимфатической недостаточности (тяжесть в ногах, боли, синдром усталых ног по утрам); лечение функциональных симптомов, связанных с острыми приступами геморроя. ДОЗИРОВКА И ПРИМЕНЕНИЕ\*: при заболеваниях вен – 2 таблетки в день, при острых геморроидальных приступах – 6 таблеток в день первые 4 дня, затем 4 таблетки в день последующие 3 дня. Противопоказания\*: повышенная чувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ. ПРЕДОСТРОЖНОСТИ\*: при острых приступах геморроя назначение этого препарата для симптоматического лечения геморроидального криза не отменяет лечения других заболеваний анального кольца. Лечение должно быть кратковременным. Если симптомы проходят не сразу, следует провести проктологическое обследование и пересмотреть лечение. ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ\*: отсутствуют. ФЕРТИЛЬНОСТЬ\*. БЕРЕМЕННОСТЬ\*: В ходе многочисленных исследований тератогенного эффекта обнаружено не было и сообщений о нежелательных явлениях у человека не поступало. ЛАКТАЦИЯ\*: Ввиду отсутствия данных об экскреции препарата в грудное молоко, кормления грудью во время лечения следует избегать. ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОТРАНСПОРТОМ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ\*. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ: распространенные: диарея, диспепсия, тошнота, рвота. Редкие: головокружение, головная боль, недомогание, сыпь, зуд, крапивница. Нераспространенные: колит. Частота не известна: боль в животе, изолированный отёк лица, губ, век. В исключительных случаях: отёк Квинке. ПЕРЕДОЗИРОВКА\*. Фармакологические свойства: Средство, снижающее проницаемость капилляров. Биофлавоноиды. Препарат воздействует на сосудистую систему двумя путями: в венозной системе ДЕТРАЛЕКС уменьшает растяжимость вен и венозную застой; в микроциркуляторном русле: препарат уменьшает проницаемость капилляров и увеличивает их резистентность. ТИП И СОДЕРЖИМОЕ УПАКОВКИ: Пачка, содержащая 30 или 60 таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Les Laboratoires Servier, Le Laboratoire Servier 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, France. \* Для получения полной информации, ознакомьтесь с инструкцией по применению лекарственного средства (согласованной МЗ РФ: от 08.09.2014), Рег. уд. МЗ РФ №321/94/99/04/09/14/16/18/19 от 29.08.2019 до 29.08.2023 г. Производитель: «LES LABORATOIRES SERVIER» (Франция)/ «LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE», Франция, 905, Route de Saran, 45520 Gidy. Медицинский препарат для безрецептурного отпуска.